



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75660 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 307/85 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/343

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТРИАМІД-ЗАМІЩЕНІ ІНДОЛИ, БЕНЗОФУРАНИ І БЕНЗОТІОФЕНИ ЯК ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНУ, ЩО ПЕРЕНОСИТЬ МІКРОСОМАЛЬНИЙ ТРИГЛІЦЕРИД (МТР) І/АБО СЕКРЕТУВАННЯ АПОЛІПРОТЕЇНУ В (АРОВ)

1

2

(21) 20031212657

(22) 24.05.2002

(24) 15.05.2006

(86) PCT/IB02/01876, 24.05.2002

(31) 60/301,644

(32) 28.06.2001

(33) US

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Бертінато Пітер, US, Блайз Алан Елвуд, US, Бронк Браян Скотт, US, Ченг Хенгмяо, СА, Хуатан Хіп, GB, Лі Джин, CN, Мейсон Клайв Філіп, GB

(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(56) US, 5 731 340, А, 1998

EP, 1 099 701, А, 2001

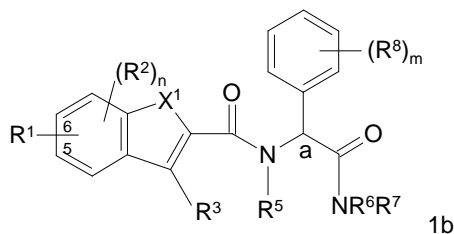
EP, 1 006 122, А, 2000

WO, 96/40640, А, 1996

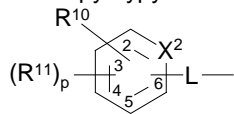
WO, 00/76971, А, 2000

WO, 00/05201, А, 2000

(57) 1. Сполука формули 1b:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹ є замісником в 5 або 6 положенні формули 1b і має структуру:

або коли R⁷ є фенілом, піридиллом, феніл-Z¹- або піридил-Z¹-, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що вибирають з R¹², R¹ є (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₈)циклоалкілом, (C₅-C₁₀)біциклоалкілом, -(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆алкіл), -(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆алкіл), (CR^aR^b)_iC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_rR¹⁵, -SO₂R¹⁵, (C₄-C₁₀)гетероциклілом, (C₅-C₁₀)гетероариллом, арилом або -(CR^aR^b)_q-ариллом, де циклоалкіл, гетероцикліл, гетероарил або арил є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R¹⁶;

m є цілим числом від 0 до 5;

n є цілим числом від 0 до 3;

p є цілим числом від 0 до 3;

L є -C(O)N(R⁹)₂;X¹ є N(R⁴), S або O;X² є N або C(R^c);

R², R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁶ кожен, незалежно, вибирають з галогену, ціано, нітро, азида, аміно, гідрокси, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкокси, метокси, (C₁-C₆)алкоксі(C₁-C₆)алкілу, моно-, ди- або тригалоген(C₂-C₆)алкілу, перфтор(C₂-C₄)алкілу, трифторметилу, трифторметил(C₁-C₅)алкілу, моно-, ди- або тригалоген(C₂-C₆)алкокси, трифторметил(C₁-C₅)алкокси, (C₁-C₆)алкілтіо, гідроксі(C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₈)циклоалкіл(CR^aR^b)_q-, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)алкіламіно, (C₁-C₆)діалкіламіно, аміно(C₁-C₆)алкіл-, (CR^aR^b)_qNR^aR¹⁴, -C(O)NR^aR¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -NR¹⁴OR¹⁵, -CH=NOR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴S(O)_jR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -SO₂NR^aR¹⁴, -S(O)_jR¹⁵ або (CR^aR^b)_qS(O)_jR¹⁵;

кожен R^a і R^b є, незалежно, H або (C₁-C₆)алкілом;R^c є H або R¹¹;

кожен q є, незалежно, цілим числом від 0 до 6;

кожен j є, незалежно, 0, 1 або 2;

(13) C2

(11) 75660

(19) UA

R^3 є Н, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, або моно-, ди- або тригалоген (C_1-C_6) алкілом;

R^4 є Н, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$, $-SO_2R^{15}$ або $-(CR^aR^b)_q$ -фенілом, де фенільний замісник є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{16} ;

кожен г є, незалежно, цілим числом від 2 до 5;

кожен t є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

R^5 і R^9 кожен є, незалежно, Н, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$ або $-SO_2R^{15}$;

R^6 є Н, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_qS(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_qC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_qR^{15}$ або $-SO_2R^{15}$;

R^7 є (C_1-C_6) алкілом, (C_2-C_6) алкенілом, (C_2-C_6) алкінілом, $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_qS(C_1-C_6алкіл)$; (C_3-C_8) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tC(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$ або $-SO_2R^{15}$;

або R^7 є фенілом, піридиллом, феніл- Z^1 - або піридил- Z^1 -, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що вибирають з R^{12} ;

Z^1 є $-SO_2$ - або $-(CR^aR^b)_v$;

v є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

або R^6 і R^7 узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють (C_4-C_{10}) гетероциклі, де гетероциклі є моноциклічним;

де алкільний, циклоалкільний і гетероциклільний замісники згаданих вище R^6 і R^7 груп є, необов'язково, заміщеними, незалежно, 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметокси, азида, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{14}$, $-NR^{14}R^{14}$ і $-NR^{14}OR^{15}$, C_1-C_6 алкілу, C_2-C_6 алкенілу і C_2-C_6 алкінілу; i

R^{10} є фенілом, піридиллом, феніл- Z^2 - або піридил- Z^2 -, де фенільний або піридинський замісники є, необов'язково, заміщеними від одного до п'яти разів замісниками, що вибирають з R^{13} ;

Z^2 є $-S(O)_j$ -, $-O$ -, $-(CR^aR^b)_w$ - або $-(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q$;

w є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

кожен k є, незалежно, 0 або 1;

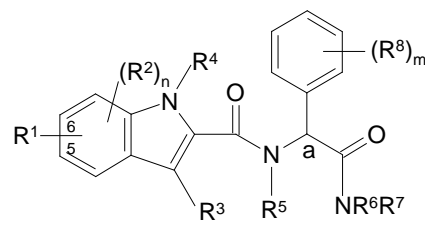
або R^{10} є OR^{17} , де R^{17} є (C_1-C_6) алкілом, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкілом, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкілом, перфтор (C_2-C_4) алкілом, трифторметил (C_1-C_5) алкілом, гідроксі (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкіл $(CR^aR^b)_q$ -, (C_2-C_6) алкенілом або (C_2-C_6) алкінілом;

кожен R^{14} є, незалежно, Н, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$ або $-SO_2R^{15}$;

кожен R^{15} є, незалежно, Н, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкілом, трифторметилом, трифторметил (C_1-C_5) алкілом, де алкільні замісники згаданих вище R^{15} груп є, незалежно, необов'язково, заміщеними 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкокси, аміно, гідрокси, галогену, ціано, нітро, трифторметилу і трифторметокси;

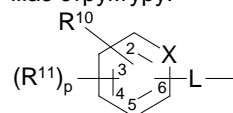
і де будь-який із згаданих вище "алкільних", "алкенільних" або "алкінільних" замісників, що містить CH_3 (метил), CH_2 (метилен) або CH (метин) групу, яка не є заміщеними галогеном, SO або SO_2 , або приєднаною до атома N, O або S, необов'язково, несе на згаданій метильній, метиленовій або метиновій групі замісник, що вибирають з групи, яка містить галоген, $-OR^3$, $-SR^3$ і $-NR^aR^b$.

2. Сполука згідно з пунктом 1, що має формулу 1:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^1 є замісником в 5 або 6 положенні формули 1 і має структуру:



m є цілим числом від 0 до 5;

n є цілим числом від 0 до 3;

p є цілим числом від 0 до 3;

L є $-C(O)N(R^9)$ -;

X є N або $C(R^c)$;

R^2 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} і R^{16} кожен, незалежно, вибирають з галогену, ціано, нітро, азида, аміно, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкокси, метокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкілу, перфтор (C_2-C_4) алкілу, трифторметилу, трифторметил (C_1-C_5) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкокси, трифторметил (C_1-C_5) алкокси, (C_1-C_6) алкіліто, гідрокси (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_8) циклоалкіл $(CR^aR^b)_q$ -, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) алкіламіно, (C_1-C_6) діалкіламіно, аміно (C_1-C_6) алкілу, $-(CR^aR^b)_qNR^aR^{14}$, $-C(O)NR^aR^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-NR^{14}OR^{15}$, $-CH=NOR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}S(O)_jR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-SO_2NR^aR^{14}$, $-S(O)_jR^{15}$ або $-(CR^aR^b)_qS(O)_jR^{15}$;

кожен R^a і R^b є, незалежно, Н або (C_1-C_6) алкіл;

R^c є Н або R^{11} ;

кожен q є, незалежно, цілим числом від 0 до 6;

кожен j є, незалежно, 0, 1 або 2;

R^3 є Н, галогеном, (C_1-C_6) алкілом, або моно-, ди- або тригалоген (C_1-C_6) алкілом;

R^4 є Н, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$, $-SO_2R^{15}$ або $-(CR^aR^b)_q$ -феніл, де фенільний замісник є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{16} ;

кожен g є, незалежно, цілим числом від 2 до 5;

кожен t є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

R^5 , R^6 і R^9 кожен є, незалежно, Н, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6алкіл)$, $-(CR^aR^b)_tC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_tR^{15}$ або $-SO_2R^{15}$;

R^7 є фенілом, піридиллом, феніл- Z^1 - або піридил- Z^1 -, де фенільний або піридинний замісники є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{12} , Z^1 є $-SO_2$ - або $-(CR^aR^b)_v$;

v є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

R^{10} є фенілом, піридиллом, феніл- Z^2 - або піридил- Z^2 -, де фенільний або піридинний замісники є, необов'язково, заміщеними від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{13} , Z^2 є $-S(O)_j$ -, $-O$ -, $(CR^aR^b)_w$ - або $-(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q$;

w є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

кожен k є, незалежно, 0 або 1;

кожен R^{14} є, незалежно, H, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_6) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iO(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CR^aR^b)_iS(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iR^{15}$ або $-SO_2R^{15}$;

кожен R^{15} є, незалежно, H, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_6) циклоалкілом, трифторметилом, трифторметил (C_1-C_5) алкілом, де алкільні замісники згаданих вище R^{15} груп є, незалежно, необов'язково, заміщеними 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкокси, аміно, гідрокси, галогену, ціано, нітро, трифторметилу і трифторметокси;

і де будь-який із згаданих вище "алкільних", "алкєнільних" або "алкінільних" замісників, що містить CH_3 (метил), CH_2 (метилен) або CH (метин) групу, яка не є заміщеними галогеном, SO або SO_2 , або приєднаною до атома N, O або S, необов'язково, несе на згаданій метильній, метиленовій або метиновій групі замісник, що вибирають з групи, яка містить галоген, $-OR^a$, $-SR^a$ і $-NR^aR^b$.

3. Сполука згідно з пунктом 2, в якій L є приєднаним до 2 положення R^1 і до 5 положення формули 1, в якій X є $C(R^c)$ і де $m \in 0$, $n \in 0$, і $p \in 0$ або 1.

4. Сполука згідно з пунктом 4, в якій R^{10} є фенілом приєднаним до 3 положення R^1 , де фенільний замісник R^{10} є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{13} .

5. Сполука згідно з пунктом 4, в якій R^7 є феніл- Z^1 , де фенільний замісник є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{12} , де Z^1 є $-(CR^aR^b)_v$.

6. Сполука згідно з пунктом 5, в якій R^4 , R^5 , R^6 і R^9 кожен, незалежно, вибирають з H, (C_1-C_6) алкілу, $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ алкіл або $-(CR^aR^b)_iR^{15}$, де кожен R^{12} незалежно вибирають з галогену, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу, метокси, (C_2-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкілу, трифторметилу, трифторметил (C_1-C_5) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкокси, трифторметил (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкілтіо і гідроксі (C_1-C_6) алкілу, де кожен R^{13} незалежно вибирають з галогену, гідрокси, аміно, ціано, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, метокси, (C_2-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксі (C_1-C_6) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкілу, трифторметилу, трифторметил (C_1-C_5) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкокси, трифторметил (C_1-C_5) алкокси, (C_1-C_6) алкілтіо, гідроксі (C_1-C_6) алкілу, $-C(O)OR^{15}$ і $-NR^{14}C(O)R^{15}$, де R^{14} є H або (C_1-C_6) алкілом; і

де R^{15} є H або (C_1-C_6) алкілом.

7. Сполука згідно з пунктом 6, в якій R^{10} є фенілом, приєднаним до 3 положення R^1 , де фенільний замісник R^{10} є, необов'язково, заміщеним одним R^{13} .

8. Сполука згідно з пунктом 7, в якій Z^1 є $-CH_2$ -, і в якій R^4 є H, (C_1-C_6) алкілом або $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ алкіл.

9. Сполука згідно з пунктом 8, в якій вуглець позначений "a" у формулі 1 має "(S)" конфігурацію, в якій R^3 є H, галогеном або (C_1-C_6) алкілом, і в якій R^6 є метилом.

10. Сполука згідно з пунктом 9, яка є (S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1H-індол-2-карбоксамід.

11. Сполука згідно з пунктом 1, яку вибирають з групи, що містить:

1-метил-5-[(6-метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти[2-метиламіно-2-оксо-1-фенілетил]амід;

3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти[2-оксо-1-феніл-2-(проп-2-ініламіно)етил]амід;

3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти[2-(ізопропіламіно)-2-оксо-1-фенілетил]амід;

3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти[2-оксо-1-феніл-2-(пропіламіно)етил]амід;

3-хлор-1-метил-5-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти[2-(етиламіно)-2-оксо-1-фенілетил]амід;

3-хлор-1-метил-5-[метил-(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти[2-(ізопропіламіно)-2-оксо-1-фенілетил]амід;

5-[(біфеніл-2-карбоніл)аміно]-3-хлор-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти[2-оксо-1-феніл-2-(пропіламіно)етил]амід;

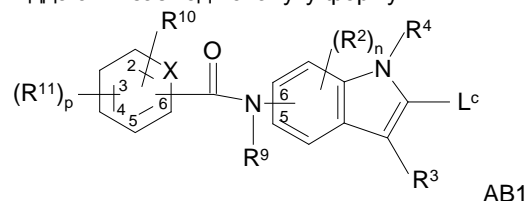
5-[(біфеніл-2-карбоніл)аміно]-3-хлор-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти[2-(ізопропіламіно)-2-оксо-1-фенілетил]амід; і

4-[(метил-[(1-метил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбо-ніл)аміно]фенілацетил)аміно]метилбензойної кислоти ізопропіловий естер.

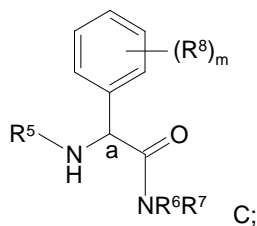
12. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-10 або її стереоізомер, фармацевтично прийнятну сіль або гідрат у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

13. Спосіб лікування ожиріння у тварини, що потребує такого лікування, який полягає у введенні тварині терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-10.

14. Спосіб одержання сполуки формули 1, в якому піддають взаємодії сполуку формули AB1



із сполукою формули С, з утворенням амідного зв'язку між ними



де

m є цілим числом від 0 до 5;

n є цілим числом від 0 до 3;

p є цілим числом від 0 до 3;

атом азоту аміду -C(O)N(R⁹)- вище є приєднаним до 5 або 6 положення індолу;

X є N або C(R^c), де R^c є H або R¹¹;

R², R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁶ кожен, незалежно, вибирають з галогену, ціано, нітро, азида, аміно, гідрокси, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкокси, метокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілу, моно-, ди- або тригалоген(C₂-C₆)алкілу, перфтор(C₂-C₄)алкілу, трифторметилу, трифторметил(C₁-C₅)алкілу, моно-, ди- або тригалоген(C₂-C₆)алкокси, трифторметил(C₁-C₅)алкокси, (C₁-C₆)алкілію, гідроксид(C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₈)циклоалкіл(CR^aR^b)_q⁻, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)алкіламіно, (C₁-C₆)діалкіламіно, аміно(C₁-C₆)алкілу, -(CR^aR^b)_qNR^aR¹⁴, -C(O)NR^aR¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -NR¹⁴OR¹⁵, -CH=NOR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴S(O)_jR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -SO₂NR^aR¹⁴, -S(O)_jR¹⁵ або -(CR^aR^b)_qS(O)_jR¹⁵;

кожен R^a і R^b є, незалежно, H або (C₁-C₆)алкілом;

кожен q є, незалежно, цілим числом від 0 до 6;

кожен j є, незалежно, 0, 1 або 2;

R³ є H, галогеном, (C₁-C₆)алкілом або моно-, ди- або тригалоген(C₁-C₆)алкілом;

R⁴ є H, (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₈)циклоалкілом, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tO(C₁-C₆алкіл), -(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆алкіл), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tR¹⁵, -SO₂R¹⁵ або -(CR^aR^b)_q-фенілом, де фенільний замісник є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R¹⁶;

кожен r є, незалежно, цілим числом від 2 до 5;

кожен t є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

R⁵, R⁶ і R⁹ кожен є, незалежно, H, (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₈)циклоалкілом, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tO(C₁-C₆алкіл), -(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆алкіл), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tR¹⁵ або -SO₂R¹⁵;

R⁷ є фенілом, піридиллом, феніл-Z¹- або піридил-Z¹-, де феніл або піридил є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R¹²;

Z¹ є -SO₂- або -(CR^aR^b)_v;

v є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

R¹⁰ є фенілом, піридиллом, феніл-Z²- або піридил-Z²-, де феніл або піридил є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R¹³;

Z² є -S(O)_j-, -O-, -(CR^aR^b)_w або -(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q;

w є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

кожен k є, незалежно, 0 або 1;

кожен R¹⁴ є, незалежно, H, (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₈)циклоалкілом, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, (CR^aR^b)_tO(C₁-C₆алкіл), (CR^aR^b)_tS(C₁-C₆алкіл), -(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_tR¹⁵ або -SO₂R¹⁵;

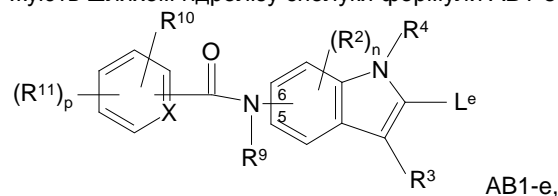
кожен R¹⁵ є, незалежно, H, (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₈)циклоалкілом, трифторметилом, трифторметил(C₁-C₅)алкілом, де алкільні замісники згаданих вище R¹⁵ груп є, незалежно, необов'язково, заміщеними 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, аміно, гідрокси, галогену, ціано, нітро, трифторметилу і трифторметокси;

і де будь-який із згаданих вище "алкільних", "алкенільних" або "алкінільних" замісників, що містить CH₃ (метил), CH₂ (метилен) або CH (метин) групу, яка не є заміщеними галогеном, SO або SO₂, або приєднаною до атома N, O або S, необов'язково, несе на згаданій метильній, метиленовій або метиновій групі замісник, що вибирають з групи, яка містить галоген, -OR^a, -SR^a і -NR^aR^b;

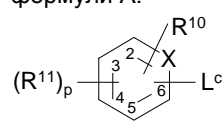
і L^c вибирають з (i) карбонової кислоти або її солі,

(ii) активованої форми карбонової кислоти або (iii) альдегіду.

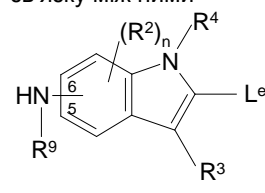
15. Спосіб згідно з пунктом 14, де групу L^c одержують шляхом гідролізу сполуки формули AB1-е:



де сполуку формули AB1-е одержують взаємодією формули A:



і сполукою формули B1, з утворенням амідного зв'язку між ними



де L^c є карбоною кислотою і L^e є (C₁-C₆)аліловим естером карбонової кислоти.

Цей винахід стосується триамід-заміщених геотроциклічних сполук. Ці сполуки є інгібіторами мікрсомального протеїну, що переносить тригліце-

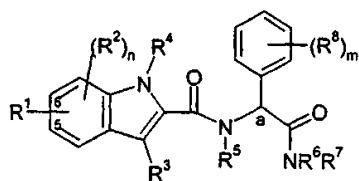
рид (МТР), і/або секретування аполіпротеїну В (Аро В) і є корисними для лікування ожиріння і залежних захворювань. Ці сполуки також є корисни-

ми для попередження і лікування атеросклерозу і їх клінічних наслідків, для зниження рівнів ліпідів в сироватці і для попередження і лікування залежних захворювань. Винахід, крім того, стосується фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки і способів лікування ожиріння, атеросклерозу і залежних захворювань і/або станів з використанням згаданих сполук, або окремо. Або в комбінації з іншими медикаментами, включаючи агенти, що знижують рівні ліпідів. Крім того, винахід стосується деяких способів і проміжних сполук, які є корисними для одержання сполук даного винаходу.

Мікросомальний протеїн, що переносить тригліцерид, каталізує транспорт тригліцериду, холестерилового естеру і фосфоліпідів і втягнуті як припускають як гіпотетичний медіатор в агрегат Аро В-вмісних ліпопротеїнів, біомолекул, які приймають участь в утворенні атеросклеротичних ушкоджень. Особливо, клітинне (люмен мікросомальної фракції) і розподілення в тканинах (печінка і кишечник) МТР може приводити до припущень, що він відіграє роль в агрегатах ліпопротеїнів плазми, як такі є сайтами агрегатів ліпопротеїну плазми. Здатність МТР каталізувати транспорт тригліцериду між мембранами узгоджується з цим припущенням, і означає, що МТР може каталізувати транспорт тригліцериду від його місця синтезу в мембрані ендоплазматичного ретикулу до ліпопротеїнових часточок що виникають з меж люмену ендоплазматичного ретикулу.

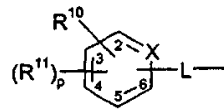
Відповідно, сполуки, які інгібують МТР і/або інгібують секретування Аро В є корисними при лікуванні атеросклерозу і інших станів залежних від цього. Такі сполуки також є корисними при лікуванні інших захворювань або станів, в яких, шляхом інгібування МТР і/або секретування Аро В, можуть бути знижені рівні холестерину і тригліцериду. Такі стани можуть включати, наприклад, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридинемію, панкреатит і ожиріння; гіперхолестеринемію, іпертригліцеридинемію і гіперліпідемію обумовлені панкреатитом, ожиріння і діабет, для детального обговорення, дивіться, наприклад, [Wetterau et al., Science, 258, 999-1001, (1992), Wetterau et al., Biochem. Biophys. Acta., 875, 610-617 (1986), опубліковані заявки на європейський патент №0584446 А2 і 0643057 А1, останній з яких стосується деяких сполук, які є інгібіторами МТР. Інші приклади МТР інгібіторів можна знайти, наприклад, в патентах US 5,712,279, 5,741,804, 5,968,950, 6,066,653 і 6,121,283; міжнародних опублікованих заявках РСТ WO 96/40640, WO 97/43257, WO 98/27979, WO 99/33800 і WO 00/05201; і опублікованих заявках на європейський патент EP 584446 і EP 643,057].

Представлений винахід стосується сполук формули 1:



або її фармацевтично прийнятної солі, де:

R^1 є замісником в 5 або 6 положенні формули 1 і має структуру:

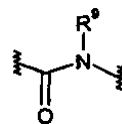


m є цілим числом від 0 до 5;

n є цілим числом від 0 до 3;

p є цілим числом від 0 до 3;

L є $-C(O)N(R^9)-$, тобто, L має структуру:



X є N або $C(R^c)$;

$R^2, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ і R^{16} кожен, незалежно, ви-

бирають з галогену, ціано, нітро, азио, аміно, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкокси, метокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкілу, перфтор (C_2-C_4) алкілу, трифторметилу, трифторметил (C_1-C_5) алкілу, моно-, ди- або три-галоген (C_2-C_6) алкокси, трифторметил (C_1-C_5) алкокси, (C_1-C_6) алкілію, гідрокси (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_8) циклоалкіл $(CR^aR^b)_q$, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) алкіламіно, (C_1-C_6) діалкіламіно, аміно (C_1-C_6) алкілу, $(CR^aR^b)_qNR^aR^{14}$, $-C(O)NR^aR^{14}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, $-NR^{14}OR^{15}$, $-CH=NOR^{15}$, $-NR^{14}C(O)OR^{15}$, $-NR^{14}S(O)R^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-SO_2NR^aR^{14}$, $-S(O)R^{15}$ або $(CR^aR^b)_qS(O)R^{15}$.

кожен R^a і R^b є, незалежно, H або (C_1-C_6) алкіл;

R^c є H або R^{11} ;

кожен q є, незалежно, цілим числом від 0 до 6;

кожен j є, незалежно, 0, 1 або 2;

R^3 є H , галогеном, (C_1-C_6) алкілом, або моно-, ди- або три-галоген (C_1-C_6) алкілом;

R^4 є H , (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $(CR^aR^b)_iO(C_1-C_6)$ алкіл, $(CR^aR^b)_iS(C_1-C_6)$ алкіл, $(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$, $(CR^aR^b)_iR^{15}$, $-SO_2R^{15}$ або $(CR^aR^b)_q$ -феніл, де фенільний замісник є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{16} ;

кожен g є, незалежно, цілим числом від 2 до 5;

кожен t є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

R^5, R^6 і R^9 кожен є, незалежно, H , (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $(CR^aR^b)_iO(C_1-C_6)$ алкіл, $(CR^aR^b)_iS(C_1-C_6)$ алкіл, $(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$, $(CR^aR^b)_iR^{15}$ або $-SO_2R^{15}$;

R^7 є фенілом, піридиллом, феніл- Z^1 - або піридил- Z^1 -, де фенільний або піридинський замісники є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{12} ;

Z^1 є $-SO_2-$ або $(CR^aR^b)_v$;

v є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

R^{10} є фенілом, піридиллом, феніл- Z^2 - або піридил- Z^2 -, де фенільний або піридинський замісники є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{13} ;

Z^2 є $-S(O)_j$, $-O-$, $(CR^aR^b)_w$, або $-$

$(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q$;

w є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

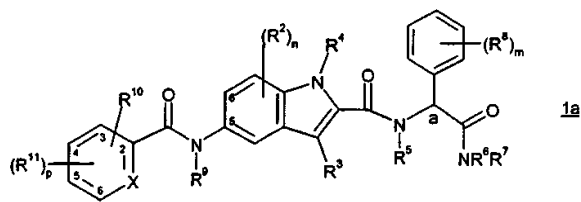
кожен k є, незалежно, 0 або 1;

кожен R^{14} є, незалежно, H, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_6) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$, $-C(S)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iO(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CR^aR^b)_iS(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$, $-(CR^aR^b)_iR^{15}$ або $-SO_2R^{15}$;

кожен R^{15} є, незалежно, H, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_6) циклоалкілом, трифторметилом, трифторметил (C_1-C_5) алкілом, де алкільні замісники згаданих вище R^{15} груп є, незалежно, необов'язково, замісними 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з C_1-C_6 алкілу, C_1-C_6 алкокси, аміно, гідрокси, галогену, ціано, нітро, трифторметилу і трифторметокси;

і де будь-який із згаданих вище "алкільних", "алкенільних" або "алкінільних" замісників, що містить CH_3 (метил), CH_2 (метилен) або CH (метин) групу, яка не є заміщеними галогеном, SO або SO_2 , або приєднаною до атому N, O або S, необов'язково, несе на згаданій метильній, метиленовій або метиновій групі замісник, що вибирають з групи, яка містить галоген, $-OR^a$, $-SR^a$ і $-NR^aR^b$.

У втіленні винаходу, L є приєднаним до 2 положення R^1 і до 5 положення формули 1, тобто, сполука формули 1 має структуру формули 1a:



В іншому втіленні винаходу, L є приєднаним до 2 положення R^1 і до 5 положення формули 1, і R^{10} є приєднаним до 3' положення.

В іншому втіленні винаходу, L є приєднаним до 3 положення R^1 і до 5 положення формули 1. В іншому втіленні винаходу, L є приєднаним до 3 положення R^1 і до 5 положення формули 1 і $X \in N$. В ще одному іншому втіленні винаходу, L є приєднаним до 3 положення R^1 і до 5 положення формули 1, $X \in N$ і R^{10} є приєднаним до 2 положення R^1 . В інших втіленнях винаходу, положення приєднання L до R^1 вибирають з 3, 4, 5 або 6 і приєднання L до сполуки формули 1 вибирають з 5 положення або 6 положення.

В іншому втіленні винаходу, $X \in C(R^c)$.

В іншому втіленні винаходу, $X \in C(R^c)$, m є 0, n є 0, і p є 0 або 1.

В іншому втіленні винаходу, $X \in C(R^c)$, m є 0, n є 0, і p є 0 або 1, і R^{10} є феніл- Z^2 -приєднаним до 3 положення R^1 , де фенільний замісник R^{10} є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{13} .

В іншому втіленні винаходу, $X \in C(R^c)$, m є 0, n є 0, і p є 0 або 1, і R^{10} є фенілом приєднаним до 3 положення R^1 , де фенільний замісник R^{10} є необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{13} .

В іншому втіленні винаходу, R^7 є феніл- Z^1 , де фенільний замісник є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R^{12} . В переважному втіленні ви-

находу, Z^1 є $-(CR^aR^b)_v$, і в більш переважному втіленні, Z^1 є метиленом, тобто, $-CH_2$.

В іншому втіленні винаходу, R^4 , R^5 , R^6 і R^9 кожен, незалежно, вибирають з H, (C_1-C_6) алкілу, $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ алкіл або $-(CR^aR^b)_qR^{15}$.

В іншому втіленні винаходу, кожен R^{12} , незалежно, вибирають з галогену, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу, метокси, (C_2-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкілу, трифторметилу, трифторметил (C_1-C_5) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкокси, трифторметил (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкілтіо і гідрокси (C_1-C_6) алкілу.

В іншому втіленні винаходу, кожен R^{13} , незалежно, вибирають з галогену, гідрокси, аміно, ціано, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, метокси, (C_2-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкілу, трифторметил, трифторметил (C_1-C_5) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкокси, трифторметил (C_1-C_5) алкокси, (C_1-C_6) алкілтіо, гідрокси (C_1-C_6) алкіл, $-C(O)OR^{15}$ і $-NR^{14}C(O)R^{15}$, де R^{14} є H або (C_1-C_6) алкілом; і де R^{15} є H або (C_1-C_6) алкілом.

В іншому втіленні винаходу, R^{10} є фенілом приєднаним до 3 положення R^1 , де фенільний замісник R^{10} є, необов'язково, заміщеним одним R^3 . У переважному втіленні, R^{10} і R^1 обидва є фенілами, так що R^1 і R^{10} разом утворюють 1,1'-біфенільну групу, де R^{10} складає 1'-6' положення біфенільної групи і R^{13} є заміщеним в 4' положенні біфенілу.

В іншому втіленні винаходу, R^4 є H, (C_1-C_6) алкілом або $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ алкіл.

В іншому втіленні винаходу, вуглиць позначений "a" у формулі 1 має "(S)" конфігурацію.

В переважному втіленні винаходу, R^{13} є трифторметилом.

В іншому переважному втіленні винаходу, R^3 є H, галогеном або (C_1-C_6) алкілом.

В більш переважному втіленні винаходу, R^6 є метилом.

В особливо переважному втіленні винаходу, сполука формули 1 є (S)-1-етил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти {2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}амідом.

В іншому особливо переважному втіленні винаходу, сполука формули 1 є (S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1H-індол-2-карбоксамідом.

В іншому більш переважному втіленні винаходу R^3 є хлором.

В іншому особливо переважному втіленні винаходу, сполуку формули 1 вибирають з групи, яка містить:

3-хлор-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти {2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}аміду;

3-хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти {2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}аміду;

4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти [2-(((бензилметилкарбамо-іл)фенілметил)метиламіно)метил]-3-хлор-1-метил-

де алкільний, циклоалкільний і гетероциклільний замісники згаданих вище R^6 і R^7 груп є, необов'язково, заміщеними, незалежно, 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметоксису, азидо, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-NR^{14}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^aR^{14}$, $-NR^aR^{14}$, і $-NR^{14}OR^{15}$

C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу і C_2 - C_6 алкінілу; і

R^{10} є фенілом, піридиллом, феніл- Z^2 - або піридил- Z^2 -, де фенільний або піридинний замісники є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що вибирають з R^{13} ;

Z^2 є $-S(O)_j$ -, $-O$ -, $-(CR^aR^b)_w$ - або $-(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q$;

w є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

кожен k є, незалежно, 0 або 1;

або R^{10} є OR^{17} , де R^{17} є (C_1-C_6) алкілом, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкілом, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкілом, перфтор (C_2-C_4) алкілом, трифторметил (C_1-C_5) алкілом, гідрокси (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкіл $(CR^aR^b)_q$ -, (C_2-C_6) алкенілом або (C_2-C_6) алкінілом;

кожен R^{14} є, незалежно, H, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкілом, $-C(O)R^{15}$ -, $-C(S)R^{15}$ -, $-(CR^aR^b)_iO(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(CR^aR^b)_iS(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(CR^aR^b)_iC(O)R^{15}$ -, $-(CR^aR^b)_iR^{15}$ або $-SO_2R^{15}$;

кожен R^{15} є, незалежно, H, (C_1-C_6) алкілом, (C_3-C_8) циклоалкілом, трифторметилом, трифторметил (C_1-C_5) алкілом, де алкільні замісники згаданих вище R^{15} груп є, незалежно, необов'язково, заміщеними 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси, аміно, гідрокси, галогену, ціано, нітро, трифторметилу і трифторметокси;

і де будь-який із згаданих вище "алкільних", "алкенільних" або "алкінільних" замісників, що містить CH_3 (метил), CH_2 (метилен) або CH (метин) групу, яка не є заміщеними галогеном, SO або SO_2 , або приєднаною до атому N, O або S, необов'язково, несе на згаданій метильній, метиленовій або метиновій групі замісник, що вибирають з групи, яка містить галоген, $-OR^a$ -, $-SR^a$ і $-NR^aR^b$.

У втіленні винаходу, X^2 є $C(R^c)$.

В іншому втіленні винаходу, X^2 є $C(R^c)$ і L є приєднаним до 2 положення R^1 і до 5 положення формули 1b.

В іншому втіленні винаходу, X^2 є $C(R^c)$ і L є приєднаним до 2 положення R^1 і до 5 положення формули 1b, R^{10} є OR^{17} і R^7 є феніл- Z^1 -, де фенільний замісник є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що вибирають з R^{12} . У його переважному втіленні, Z^1 є $-(CR^aR^b)_i$ -.

В іншому втіленні винаходу, X^2 є $C(R^c)$ і L є приєднаним до 2 положення R^1 і до 5 положення формули 1b, і R^{10} є фенілом приєднаним до 3 положення R^1 , де фенільний замісник R^{10} є необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що вибирають з R^{13} . В переважному втіленні винаходу, R^6 у формулі 1b є H або (C_1-C_4) алкілом.

В іншому переважному втіленні винаходу, вуглець позначений "а" у формулі 1b має (S) конфігурацію.

В іншому втіленні винаходу, R^{13} у формулі 1b є H або трифторметилом.

В іншому переважному втіленні винаходу, R^3 у формулі 1b є H, галогеном або (C_1-C_6) алкілом

В іншому переважному втіленні винаходу, R^7 у формулі 1b є (C_1-C_6) алкілом, (C_2-C_6) алкенілом або (C_2-C_6) алкінілом.

В особливо переважному втіленні винаходу, сполуку вибирають з групи, яка містить:

3-Хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифеніл-2-

карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти [2-оксо-1-феніл-2-(проп-2-ініламіно)етил]амід;

3-Хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти [2-(ізопропіламіно-2-оксо-1-фенілетил)амід];

3-Хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти [2-оксо-1-феніл-2-(пропіламіно)етил]амід;

3-Хлор-1-метил-5-[метил-(4'-трифторметилбифеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти [2-(етиламіно)-2-оксо-1-фенілетил]амід;

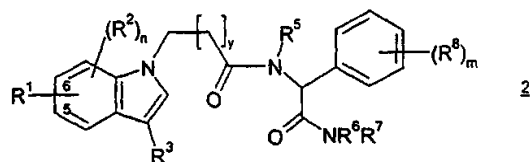
3-Хлор-1-метил-5-[метил-(4'-трифторметилбифеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти [2-(ізопропіламіно-2-оксо-1-фенілетил)амід];

5-[(Бифеніл-2-карбоніл)аміно]-3-хлор-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти [2-оксо-1-феніл-2-(пропіламіно)етил]амід; і

5-[(Бифеніл-2-карбоніл)аміно]-3-хлор-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти [2-(ізопропіламіно-2-оксо-1-фенілетил)амід].

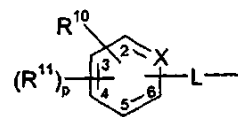
У втіленні винаходу, R^6 і R^7 у формулі 1b узяті разом з атомом азоту для якого вони приєднані утворюють (C_4-C_{10}) гетероциклі, де гетероциклі є, необов'язково, заміщеним, незалежно, 1 або 2 замісниками, що незалежно вибирають з (C_1-C_5) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу і трифторметилу. У його переважному втіленні, гетероциклі вибирають з піролідинілу, піперидинілу, морфоліно і тіоморфоліно. В його особливо переважному втіленні, гетероциклі є піролідинілом або морфоліно.

Представлений винахід також стосується сполук формули 2:



або їх фармацевтично прийнятної солі, де:

R^1 є замісником в 5 або 6 положенні формули 2 і має структуру:



m є цілим числом від 0 до 5;

n є цілим числом від 0 до 3;

p є цілим числом від 0 до 3;

L є $-C(O)N(R^9)$;

X є N або $C(R^c)$;

R^2 , R^8 , R^{11} , R^{12} і R^{13} кожен, незалежно, вибирають з галогену, ціано, нітро, азидо, аміно, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкокси, метокси, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкілу, перфтор (C_2-C_4) алкілу, трифторметилу, трифторметил (C_1-C_5) алкілу, моно-, ди- або тригалоген (C_2-C_6) алкокси, трифторметил (C_1-C_5) алкокси, (C_1-C_6) алкіліто, гідрокси (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_8) циклоалкіл $(CR^aR^b)_q$ -, $(C_2$ -

C₆алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)алкіламіно, (C₁-C₆)діалкіламіно, аміно(C₁-C₆)алкілу, -
(CR^aR^b)_qNR^aR¹⁴, -C(O)NR^aR¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -
NR¹⁴OR¹⁵, -CH=NOR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁵, -
NR¹⁴S(O)R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -
OC(O)R¹⁵, -SO₂NR^aR¹⁴, -S(O)_jR¹⁵ або -
(CR^aR^b)_qS(O)_jR¹⁵,

кожен R^a і R^b є, незалежно, H або (C₁-C₆)алкілом;

R^c є H або R¹¹;

кожен q є, незалежно, цілим числом від 0 до 6;

кожен j є, незалежно, 0, 1 або 2;

R³ є H, галогеном, (C₁-C₆)алкілом або моно-, ди- або три-галоген(C₁-C₆)алкілом;

кожен g є, незалежно, цілим числом від 2 до 5;

кожен t є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

R⁵ і R⁹ кожен є, незалежно, H, (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₈)циклоалкілом, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -
(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆алкіл), -(CR^aR^b)_qS(C₁-C₆алкіл), -
(CR^aR^b)_qC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_qR¹⁵ або -SO₂R¹⁵;

R⁶ є H, (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₈)циклоалкілом, -
C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆алкіл), -
(CR^aR^b)_qS(C₁-C₆алкіл), -(CR^aR^b)_qC(O)R¹⁵, -
(CR^aR^b)_qR¹⁵ або -SO₂R¹⁵;

у є цілим числом від 0 до 5;

R⁷ є (C₁-C₆)алкілом, (C₂-C₆)алкенілом, (C₂-C₆)алкінілом, -(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆алкіл), -
(CR^aR^b)_qS(C₁-C₆алкіл); (C₃-C₈)циклоалкілом, -
C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_qC(O)R¹⁵, -
(CR^aR^b)_qC(S)R¹⁵, (CR^aR^b)_qR¹⁵ або -SO₂R¹⁵;

або R⁷ є фенілом, піридиллом, феніл-Z¹- або піридил-Z¹-, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R¹²;

або R⁶ і R⁷ узяті разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюючи (C₄-C₁₀)гетероциклі, де гетероциклі є моноциклічним;

де алкільний, циклоалкільний і гетероциклільний замісники згаданих вище R⁶ і R⁷ груп є, необов'язково, заміщені, незалежно, 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з галогену, ціано, нітро, трифторметилу, трифторметоксиди, азида, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR^aR¹⁴, -NR^aR¹⁴, і -NR¹⁴OR¹⁵, C₁-C₆алкілу, C₂-C₆алкенілу і C₂-C₆алкінілу; і

R¹⁰ є фенілом, піридиллом, феніл-Z²- або піридил-Z²-, де феніл або піридил є, необов'язково, заміщеними від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R¹³;

Z² є -S(O)_j, -O-, (CR^aR^b)_w або (O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q;

w є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

кожен k є, незалежно, 0 або 1;

або R¹⁰ є OR¹⁷, де R¹⁷ є (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілом, моно-, ди- або три-галоген(C₂-C₆)алкілом, перфтор(C₂-C₄)алкіломом, трифторметил(C₁-C₅)алкілом, гідрокси(C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₈)циклоалкіл(CR^aR^b)_q, (C₂-C₆)алкенілом або (C₂-C₆)алкінілом;

кожен R¹⁴ є, незалежно, H, (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₈)циклоалкілом, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_qO(C₁-C₆алкіл), -(CR^aR^b)_qS(C₁-C₆алкіл), -(CR^aR^b)_qC(O)R¹⁵, (CR^aR^b)_qR¹⁵ або -SO₂R¹⁵;

кожен R¹⁵ є, незалежно, H, (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₈)циклоалкілом, трифторметилом, трифторметил(C₁-C₅)алкілом, де алкільні замісники згаданих

вище R¹⁵ груп є, незалежно, необов'язково, заміщеними 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, аміно, гідрокси, галогену, ціано, нітро, трифторметилу і трифторметоксиди;

і де будь-який із згаданих вище "алкільних", "алкенільних" або "алкінільних" замісників, що містить CH₃ (метил), CH₂ (метилен) або CH (метин) групу, яка не є заміщеними галогеном, SO або SO₂, або приєднаною до атому N, O або S, необов'язково, несе на згаданій метильній, метиленовій або метиновій групі замісник, що вибирають з групи, яка містить галоген, -OR^a, -SR^a і -NR^aR^b.

У втіленні винаходу, X у формулі 2 є C(R^c).

В іншому втіленні винаходу, L у формулі 2 є приєднаним до 2 положення R¹ і до 5 положення формули 2.

В іншому втіленні винаходу, у є 1 або 2.

В іншому втіленні винаходу, R¹⁰ у формулі 2 є фенілом приєднаним до 3 положення R¹, де фенільний замісник R¹⁰ є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R¹³.

В іншому втіленні винаходу, R⁷ у формулі 2 є феніл-Z¹, де фенільний замісник є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R². У його переважному втіленні, Z¹ є -(CR^aR^b)_t.

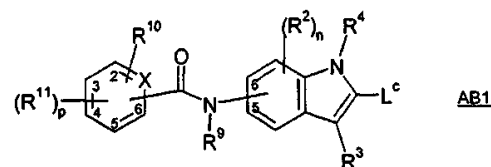
В іншому втіленні винаходу, R⁶ у формулі 2 є H або (C₁-C₄)алкілом.

В іншому втіленні винаходу, вуглець позначений "а" у формулі 2 має (S) конфігурацію.

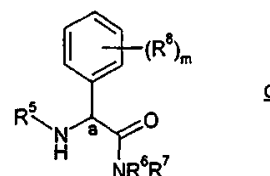
В переважному втіленні винаходу, R¹³ у формулі 2 є трифторметилом.

В іншому переважному втіленні винаходу, R³ у формулі 2 є H, галогеном або (C₁-C₆)алкілом.

Винахід також стосується способу одержання сполуки формули 1, який включає утворення амідного зв'язку між сполукою формули AB1:



і сполукою формули C:



де

m є цілим числом від 0 до 5;

n є цілим числом від 0 до 3;

p є цілим числом від 0 до 3;

атом азоту амідного зв'язку -C(O)N(R⁹)- вище є приєднаним до 5 або 6 положення індоли;

X є N або C(R^c), де R^c є H або R¹¹;

R², R⁸, R¹¹, R¹², R¹³ і R¹⁶ кожен, незалежно, вибирають з галогену, ціано, нітро, азида, аміно, гідрокси, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкокси, метоксиди, (C₁-

C_6 алкокси(C_1 - C_6)алкілу, моно-, ди- або три-галоген(C_2 - C_6)алкілу, перфтор(C_2 - C_4)алкілу, трифторметилу, трифторметил(C_1 - C_5)алкілу, моно-, ди- або три-галоген(C_2 - C_6)алкокси, трифторметил(C_1 - C_5)алкокси, (C_1 - C_6)алкілтіо, гідрокси(C_1 - C_6)алкілу, (C_3 - C_8)циклоалкіл(CR^aR^b)_q-, (C_2 - C_6)алкенілу, (C_2 - C_6)алкінілу, (C_1 - C_6)алкіламіно, (C_1 - C_6)діалкіламіно, аміно(C_1 - C_6)алкілу, -(CR^aR^b)_qNR¹⁴, -C(O)NR¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -NR¹⁴OR¹⁵, -CH=NOR¹⁵, -NR¹⁴C(O)OR¹⁵, -NR¹⁴S(O)R¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -SO₂NR¹⁴, -S(O)R¹⁵ або -(CR^aR^b)_qS(O)R¹⁵;

кожен R^a і R^b є, незалежно, H або (C_1 - C_6)алкілом;

кожен q є, незалежно, цілим числом від 0 до 6;

кожен j є, незалежно, 0,1 або 2;

R³ є H, галогеном, (C_1 - C_6)алкілом або моно-, ди- або три-галоген(C_1 - C_6)алкілом;

R⁴ є H, (C_1 - C_6)алкілом, (C_3 - C_8)циклоалкілом, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_iO(C_1 - C_6 алкіл), -(CR^aR^b)_iS(C_1 - C_6 алкіл), -(CR^aR^b)_iC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_iR¹⁵, -SO₂R¹⁵ або -(CR^aR^b)_q-фенілом, де фенільний замісник є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R¹⁶;

кожен g є, незалежно, цілим числом від 2 до 5;

кожен t є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

R⁵, R⁶ і R⁹ кожен є, незалежно, H, (C_1 - C_6)алкілом, (C_3 - C_8)циклоалкілом, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, -(CR^aR^b)_iO(C_1 - C_6 алкіл), -(CR^aR^b)_iS(C_1 - C_6 алкіл), -(CR^aR^b)_iC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_iR¹⁵ або -SO₂R¹⁵;

R⁷ є фенілом, піридиллом, феніл-Z¹- або піридил-Z¹-, де феніл або піридил є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R¹²;

Z¹ є -SO₂- або -(CR^aR^b)_v;

v є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

R¹⁰ є фенілом, піридиллом, феніл-Z²- або піридил-Z²-, де феніл або піридил є, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів замісниками, що незалежно вибирають з R¹³;

Z² є -S(O)_j-, -O-, -(CR^aR^b)_w, або -(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q;

w є, незалежно, цілим числом від 1 до 6;

кожен k є, незалежно, 0 або 1;

кожен R¹⁴ є, незалежно, H, (C_1 - C_6)алкілом, (C_3 - C_8)циклоалкілом, -C(O)R¹⁵, -C(S)R¹⁵, (CR^aR^b)_iO(C_1 - C_6 алкіл), (CR^aR^b)_iS(C_1 - C_6 алкіл), -(CR^aR^b)_iC(O)R¹⁵, -(CR^aR^b)_iR¹⁵ або -SO₂R¹⁵;

кожен R¹⁵ є, незалежно, H, (C_1 - C_6)алкілом, (C_3 - C_8)циклоалкілом, трифторметилом, трифторметил(C_1 - C_5)алкілом, де алкільні замісники згаданих вище R¹⁵ груп є, незалежно, необов'язково, заміщеними 1-3 замісниками, що незалежно вибирають з C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси, аміно, гідрокси, галогену, ціано, нітро, трифторметилу і трифторметокси;

і де будь-який із згаданих вище "алкільних", "алкенільних" або "алкінільних" замісників, що містить CH₃ (метил), CH₂ (метилен) або CH (метин) групу, яка не є заміщеними галогеном, SO або SO₂, або приєднаною до атому N, O або S, необов'язково, несе на згаданий метильний, метиленовий або метиновий групі замісник, що вибирають з гру-

пи, яка містить галоген, -OR^a, -SR^a і -NR^aR^b;

і L^c вибирають з (i) карбонової кислоти або її солі, (ii) активованої форми карбонової кислоти або (iii) альдегіду.

У втіленні, карбонову кислоту, необов'язково, активують *in situ*, використовуючи способи добре відомі з літератури. Згаданий вище процес позначається тут як "Процес I." Процес I є прийнятним для, і забезпечує, спосіб одержання кожного з втілень, переважних втілень, більш переважних втілень і особливо переважних втілень сполуки формули 1, а детального повторення якого не приводиться для краткості. Способи одержання амідних зв'язків добре відомі з літератури, деякі приклади яких представлені тут.

У втіленні, використовувана форма аміну C може, необов'язково, бути у формі солі з будь-якою кислотою, що є сумісною з наступними варіантами процесу, і може, крім того, або, необов'язково, бути розчинена у сумісному розчиннику або суміші розчинників.

У втіленні, використовувані форми карбонової кислоти (або її солі) AB1 і аміну C (або її солі), необов'язково, включають сольвати і гідрати.

У втіленні Процесу I, амідний зв'язок між AB1 і C утворюють об'єднанням AB1. C і PyBroP (приблизно 1ек) в придатному неводному розчиннику, з наступним додаванням діізопропілетиламіну (2-Зек). У переважному втіленні, переважним розчинником є метиленхлорид або ДМФА. В більш переважному втіленні Процесу I, розчинником є метиленхлорид. В іншому переважному втіленні, Процес I також включає перемішування або збовтування одержаної суміші при кімнатній температурі протягом часу від приблизно 30 хвилин і приблизно 24 години. В іншому його переважному втіленні, Процес I також включає видалення розчинника і очищення продукту за допомогою ТШХ або флеш хроматографії використовуючи етилацетат/гексан як розчинник елюювання.

В іншому втіленні Процесу I, амідний зв'язок між AB1, де L^c є альдегідом, переважно C(O)H, і C утворюють за допомогою способу (тут "альдегідний процес") який включає (а) взаємодію AB1 альдегіду з C в присутності кислоти, переважно оцтової кислоти, в придатному розчиннику, переважно метиленхлориді, далі (б) додавання NaB(OAc)₃H і хлороформу. В переважному втіленні альдегідного процесу, сполуку формули 1 очищають від органічного шару, переважно за допомогою флеш хроматографії використовуючи метанол/хлороформ. В наступному втіленні альдегідного процесу, AB1 альдегід одержують за допомогою (i) об'єднання сполуки формули AB1, де L^c є карбоновою кислотою, переважно -COOH, з гідрохлордною сіллю N,O-диметилгідроксиламіну і PyBroP в придатному розчиннику; з наступним (ii) додаванням діізопропілетиламіну і (iii) обробки одержаного N,O-диметилгідроксиаміду DIBAL в придатному розчиннику, з утворенням відповідного альдегіду. У переважному втіленні альдегідного процесу, переважним розчинником на стадії (i) є метиленхлорид. В іншому переважному втіленні альдегідного процесу, переважним розчинником на стадії (iii) є ТГФ.

У переважному втіленні Процесу I, далі згадується як "Процес 1C", для якого використовується

карбодіімід, амідний зв'язок між AB1 і С, де L^c є карбоною кислотою, одержують шляхом (а) об'єднання AB1 з карбодіімідом і каталізатором, наприклад, гідрат 1-гідроксибензотриазолу ("HOBT"), в придатному неводному розчиннику, і (б) додавання триетиламіну і С до суміші стадії (а). В більш переважному втіленні Процесу 1С, карбодіімідом є EDC, тобто, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду гідрохлорид, і навіть більш переважно, розчинником є метиленхлорид. В іншому втіленні, Процес 1С також включає, принаймні, друге додавання триетиламіну. В іншому втіленні, Процес 1С також включає, принаймні, друге додавання триетиламіну, необов'язково, з наступним додаванням карбодііміду. В іншому втіленні Процесу 1С, сіль кислоти AB1 використовують на стадії (а). Переважно, сіллю є найтрієва сіль, тобто, L^c є $-C(O)O^+Na^+$, і більш переважно, сіллю є калієва сіль, тобто, L^c є $-C(O)O^+K^+$, і особливо переважно, сіллю є калієва сіль, тобто, L^c є $-C(O)O^+K^+$, що кристалізується як 2,5 мольний гідрат. В ще одному його наступному втіленні, сіль кислоти AB1 спочатку обробляють водною кислотою серед об'єднанням з іншими компонентами на стадії (а); в цьому втіленні, обробка водною кислотою призводить до осадження вільної кислоти як твердої речовини, яку збирають для використання на стадії (а). У переважному втіленні стадії обробки кислотою, сіль кислоти AB1 обробляють водною кислотою доводячи рН до від приблизно 3 до приблизно 4, при нагріванні. В більш переважному втіленні, сіль кислоти обробляють інертною мінеральною кислотою, більш переважно концентрованою водною хлорводневою кислотою, або, альтернативно, інертною органічною кислотою, переважно безводною і більш переважно метансульфоною кислотою, до стадії (а). В ще одному наступному втіленні, сполуку формули 1 очищають за допомогою (а) промивання насиченим водним гідрокарбонатом натрію, (б) промивання водною кислотою, переважно, хлорводневою кислотою, і (в) промивання водою, для одержання очищеної сполуки формули 1 в неводному розчиннику. В ще одному наступному втіленні, неводним розчинником є заміщення аміл ацетатом, аміловим спиртом, сумішшю метанолу або ацетонітрилу з діізопропіловим етером, або переважно сумішшю пропан-2-олу і трет-бутилметилового етеру, за допомогою дистилювання, і розчин охолоджують для осадження твердої речовини, наприклад, поліморфів, сполуки формули 1. Переважно, розчин сполуки формули 1 в сумішах пропан-2-олу і трет-бутилметилового етеру затравлюють бажаною твердою формою для полегшення осадження бажаної твердої форми.

В іншому втіленні згаданого вище процесу, амідний зв'язок між AB1 і С одержують шляхом (а) реакції кислоти з 1,1'-карбонілдіімідазолом для утворення її ацилімідазоліду, тобто, одержуючи наприклад, L^c є $-C(O)(1-C_3H_5N_2)$, і (б) реакції імідазоліду AB1 з С, переважно в присутності придатної основи. В цьому втіленні, спостерігається деяка рацемізація хірального центру "а" в (S)-фенілгліцинових похідних, таким чином, коли бажане збереження стереохімії, застосування імідазолідної реакції є менш переважним, ніж інші вті-

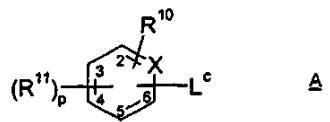
лення описані вище. Переважні процеси винаходу зберігають стереохімію фенілгліцинової групи.

У переважному втіленні кожного з втілень Процесу І і Процесу ІС, R^5 є воднем, R^6 є воднем, R^7 є бензилом, m , n і p всі є 0, і вуглець позначений "а" у формулі С має (S) конфігурацію. В іншому переважному втіленні Процесу І, амідний зв'язок між AB1 і С утворюється як показано в Прикладі 45, стадія (е).

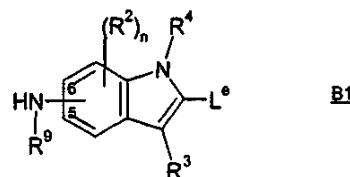
У переважному втіленні Процесу 1С, R^4 є метилом, R^5 є воднем, R^1 є метилом, R^7 є бензилом, m є 0 і вуглець позначений "а" у формулі С має (S) конфігурацію і амідний зв'язок між AB1 і утворюється як показано в Прикладі 44, стадія (е).

Додаткові втілення способів утворення амідних зв'язків процесів цього винаходу описані в Прикладах, і зрозуміло, що кожне з втілень ілюструється як описано нижче і призначене для включення в межі процесів цього винаходу.

В наступному втіленні згаданих вище процесів, сполуку формули AB1 одержують за допомогою способу, який включає утворення амідного зв'язку між сполукою формули А:



і сполукою формули B1:



де L^c є карбоною кислотою і L^e є (C_1-C_6) алкіловим естером карбоною кислоти, і R^2-R^{11} є такими як визначено вище.

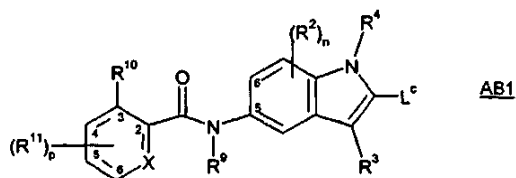
У втіленні, амідний зв'язок між А і B1 утворюють за допомогою способу, що включає (а) об'єднання А і B1 з придатною основою, наприклад DIEA, карбодіімід, наприклад, EDC-HCl, і каталізатором, наприклад HOBT, в органічному розчиннику, наприклад ДМФА, з наступною (б) відгонкою легких компонентів, (г) розділенням між органічним розчинником і розведеною водною кислотою, (д) заміщення шляхом дистиляції розчинника на нерозчинник, наприклад, трет-бутилметиловий етер, діізопропіловий етер або пропан-1-ол, і (д) виділення продукту AB1-е шляхом фільтрування.

В іншому втіленні, амідний зв'язок між А і B1 одержують за допомогою способу, що включає (а) об'єднання А з хлоруючим агентом, наприклад, оксалілхлоридом або переважно тіонілхлоридом, у сумісному розчиннику, наприклад, толуол, ацетонітрил або 1,2-дихлоретан, в присутності каталізатора для одержання хлориду кислоти, тобто, А, де $L^c=C(O)Cl$, (б) необов'язкове, видалення надлишку реагенту перегонкою, (в) об'єднання хлориду кислоти з B1 в присутності придатної основи, наприклад, DIEA, в сумісних розчинниках, наприклад, DCE, толуол, EtOAc, ацетонітрил і їх суміші, з на-

ступним (г) виділенням продукту АВ1-е як описано в попередньому втіленні, або переважно шляхом фільтрування неочищеного продукту з реакційної суміші, і ресуспендування неочищеного продукту в придатних нерозчинниках, переважно в сумішах водного пропан-2-олу, перед фільтруванням.

Переважна риса згаданого вище втілення полягає у використанні каталізу при одержанні хлориду кислоти, тобто, А, де $L^c = C(O)Cl$, для запобігання утворення відповідних симетрично карбоксильованого ангідриду. Переважними каталізаторами є третинні аміді, наприклад, ДМФА і DMAC, або піридини, наприклад, піридин або DMAP або їх суміші. Більш переважними каталізаторами є третарилбензаміді, наприклад, N,N-диметилбензамід. Навіть більш переважними каталізаторами є N-алкіллактами, наприклад, N-метилпіролідінони. Каталізаторами будуть солі заліза і тетраалкілсечовини, наприклад, тетраметилсечовина, що добре відомі з літератури.

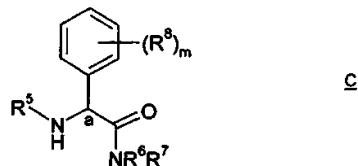
Винахід також стосується сполуки формули АВ1



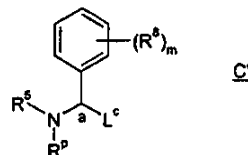
де R^3 є H, галогеном або (C_1-C_6) алкілом, R^4 і R^9 кожен є, незалежно, H або (C_1-C_6) алкілом; m, n, і p всі є 0, R^{10} є фенілом, необов'язково, заміщеним від одного до п'яти разів R^{13} групами і L^c є карбоною кислотою або її сіллю. У переважному втіленні, L^c є $COOH$. В іншому переважному втіленні, L^c є сіллю карбоною кислоти, переважно L^c є натрієвою сіллю карбоною кислоти, тобто, $-COONa^+$, більш переважно L^c є калієвою сіллю карбоною кислоти, тобто, $-COOK^+$, і особливо переважно L^c є калієвою сіллю карбоною кислоти, тобто, $-COOK^+$, що кристалізується як 2,5 мольний гідрат. У переважному втіленні сполука формули АВ1, R^3 є H або галогеном, R^4 є метилом, етилом або пропілом; m, n і p всі є 0, і R^{10} є фенілом, необов'язково, заміщеним однією або двома R^{13} групами. В більш переважному втіленні, R^3 є H і R^4 є метилом. В іншому більш переважному втіленні, R^3 є H, R^4 є метилом і R^{10} є фенілом, необов'язково, заміщеним однією R^{13} групою. В особливо переважному втіленні, R^3 є H, R^4 є метилом і R^{10} є фенілом заміщеним однією трифторметильною групою. В особливо переважному втіленні, трифторметильна група знаходиться в 4' положенні біфенільної групи утвореної R^{10} і фенілом до якого вона приєднана.

Винахід також стосується сполуки формули АВ1-е, де R^2-R^{11} є такими як визначено вище для сполуки АВ1, і L^e є естером карбоною кислоти. У втіленні, естер є алкіловим естером, переважно (C_1-C_6) алкіловим естером або його алкілзаміщеною варіацією. У переважному втіленні, L^e є етиловим естером карбоною кислоти, тобто, $-C(O)OCH_2CH_3$. В іншому переважному втіленні, L^e є метиловим естером карбоною кислоти, тобто, $-C(O)OCH_3$.

Винахід також стосується способу одержання сполуки формули С



або її стереоізомеру, який включає взаємодію аміну формули HNR^6R^7 з сполукою формули



де R^p є H або захисною групою.

У втіленні, захисною групою є трет-бутилоксикарбоніл ("BOC"). В іншому втіленні, процес проводять об'єднуючи C' з каталізатором, наприклад HOBt, і карбодіїмідом в придатному розчиннику, і додаючи амін HNR^6R^7 . У переважному втіленні, карбодіїмідом є N,N'-дициклогексилкарбодіїмід. В іншому переважному втіленні, карбодіїмідом є EDC. В іншому переважному втіленні, переважним розчинником є дихлорметан. У переважному втіленні, суміш С, аміну HNR^6R^7 , HOBt і карбодіїмідом перемішують приблизно від 30 хвилин до 24 годин перед наступною обробкою. У втіленні, наступна обробка включає обробку водою, що дає сполуку формули С. У переважному втіленні, аміном HNR^6R^7 є N-метилбензиламін, тобто, R^6 є метилом і R^7 є бензилом. В іншому переважному втіленні, R^p є BOC і амін є N-метилбензиламіном, і в більш переважному втіленні, одержану сполуку формули С, (трет-бутил (RS)-2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетилкарбамат), обробляли трифтороцтовою кислотою і триетилсиланом в дихлорметані, з наступною обробкою водою, що забезпечує (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід. В особливо переважному втіленні, R^p є BOC і амін є N-метилбензиламіном, і в більш переважному втіленні, одержану оптично збагачену сполуку формули С, (трет-бутил (S)-2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетилкарбамат), обробляють концентрованою хлорводневою кислотою в пропан-2-олі, з наступним осадженням моногідрату гідрохлориду (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамиду з сумішш пропан-2-олу і трет-бутил метилового етеру, що призводить до збільшення ступеня оптичної чистоти.

Сіль фенілгліцинамиду можна одержати, наприклад, шляхом обробки амиду, наприклад, (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамиду, ди(о-толуол)-L-винною кислотою в придатному розчиннику, наприклад етилацетаті, з одержанням ди(о-толуол)-L-тарtratної солі, наприклад, (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамиду. Тарtratні солі фенілгліцинамідів можна зруйнувати одержавши амід, який можна очистити як гідрохлоридну сіль.

В іншому втіленні, рацемічні сполуки формули С можна розділити за допомогою селективного осадження одного з енантіомерів у вигляді його солі з оптичнозбагаченою хіральною кислотою, багато прикладів якої відомі з літератури, з придатних розчинників, наприклад, метанол і етанол. Такі оптично збагачені хіральні кислоти можуть бути природними або синтетичними. Осаджені солі можуть бути гідратами або сольватами.

У переважному втіленні, (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід обробляють ди(о-толуоїл)-L-вінною кислотою в метанолі при 20°C. Осаджену сіль фільтрують і промивають метанолом, тоді висушують одержуючи (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід ди(о-толуоїл)-L-тарtrat з 92,7% d.e. (хіральна ВЕРХ). Цей матеріал ресуспендують в гарячому метанолі, фільтрують, промивають і висушують одержуючи (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід ди(о-толуоїл)-L-тарtrat з 99% d.e. (37% загальний вихід).

Діастереомернозбагачені солі одержані як описано в попередніх втіленнях можна розкласти на оптичнозбагачені вільні аміни С, наприклад, (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід, який можна переважно очистити за допомогою кристалізації як є або шляхом одержання солі з нехіральною кислотою в присутності придатних розчинників, наприклад, осадження гідрохлориду (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід з сумішей пропан-2-олу і трет-бутилметилового етеру.

В іншому втіленні, рацемічну сполуку формули С можна розділити використовуючи селективну перекристалізацію її солі з оптичнозбагаченою хіральною кислотою, наприклад, (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід ди(о-толуоїл)-L-тарtrat, одержану як описано вище, з придатного розчинника, з одержанням діастереомернозбагачених солей, наприклад, (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід ди(о-толуоїл)-L-тартрату. Розкладання цих солей вивільнює оптичнозбагачені вільні аміни формули С, які можуть бути переважно виділені і використані як гідрохлоридна сіль, наприклад (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід гідрохлорид.

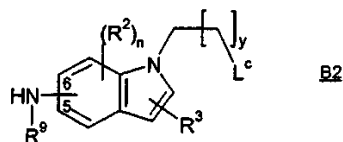
В іншому втіленні, коли оптичнозбагачені сполуки С є переважними, небажаний енантіомер сполуки С можна використати повторно шляхом рацемізації. В більш переважному втіленні, в рацемізації використовують маткові розчини з розділень описаних, які кип'ятять із зворотнім холодильником в присутності каталітичної кількості карбонільної сполуки, наприклад, 2-хлорбензальдегід, що дозволяє виділити другу порцію діастереомерно збагачених солей, що містять бажану енантіомерну сполуку С, наприклад (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід ди(о-толуоїл)-L-тарtrat з 92% d.e. в приблизно 50% вмістом розчиненої речовини в початкових етанольних маткових розчинах. В наступному більш переважному втіленні, каталізовану рацемізацію проводять при придатній температурі і концентрації in situ під час розділення в придатному розчиннику, перед виділенням першої порції продукту; це "динамічне розділення" дає першу порцію продукту, що є значно більшою за 50% що забезпечуються традиційним розділенням солі. Динамічне роз-

ділення відоме з літератури, але розглядається як далеке від тривіального і високосубстратно залежне.

В ще одному іншому втіленні способу одержання оптичнозбагаченої сполуки формули С, го-мохіральну амінокислоту, наприклад, (S)-L-2-фенілгліцин, перетворюють у відповідний N-карбоксіангідрид, наприклад (S)-4-феніл-1,3-оксазолідин-2,5-діон, використовуючи способи відомі з літератури, який може бути об'єднаний з аміном, наприклад, N-метилбензиламін. Одержану суміш потім піддають обробці водою, одержуючи оптичнозбагачений аміноамід, наприклад, (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід, який може бути розділений як є або як придатна сіль.

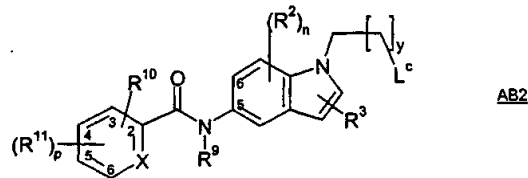
Винахід також стосується способу одержання сполуки формули 2, який включає:

(а) утворення амідного зв'язку між сполукою формули А і сполукою формули В2:



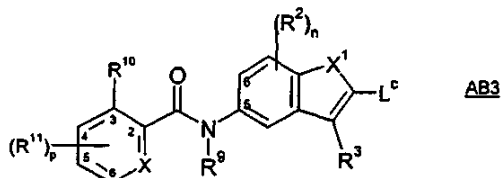
і (б) утворення амідного зв'язку між продуктом стадії (а) і сполукою формули С; де R², R³, R⁹, L^c, у і А і С є такими як визначено вище.

Винахід також стосується способу одержання сполуки формули 2, який включає утворення амідного зв'язку між сполукою формули АВ2



і сполукою формули С; де R², R³, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і у є такими як визначено вище. Винахід також стосується способу одержання сполуки формули 1b, де X¹ є S або O, який включає:

(а) утворення амідного зв'язку між сполукою формули АВ3:



і сполукою формули С, де X¹ є S або O, і

(б) утворення амідного зв'язку між продуктом стадії (а) і сполукою формули С, де сполука формули А і сполука формули С є такими як визначено вище.

Винахід також стосується способу одержання сполуки формули 1b, де X¹ є S або O, який включає: (а) утворення амідного зв'язку між сполукою формули В3 і сполукою формули С; і (б) утворення амідного зв'язку між продуктом стадії (а) і сполу-

кою формули А, де А, ВЗ і С є такими як визначено вище.

Зрозуміло, що способи одержання описані тут, що включають сполуки формули 1, 1b і 2, їх різні втілення і синтетичні попередники або проміжні сполуки не обмежуються тільки показаними.

Сполуки цього винаходу є корисними як інгібітори MTP/АроВ.

Терміни "сполука(и) формули 1", "сполука(и) формули 1b", "сполука(и) формули 2", і т.і. включають сполуку формули 1 (або 1b або 2, відповідно) як тут визначено і всі втілення, переважні втілення, більш переважні втілення і особливо переважні втілення таких сполук, включаючи сполуки названі або приведені тут, кожна з яких є особливо переважним втіленням сполук визначених формул. Посилання на "сполука винаходу" означає охоплення будь-яких сполук формули 1, формули 1b або формули 2 як ці терміни визначено вище. Відповідно, посилання на "сполука винаходу" у поєднанні з будь-яким з втілень, переважними втіленнями, більш переважними втіленнями або особливо переважними втіленнями композицій, процесів і способів винаходу описаних тут, також як і втілень, що відносяться до солей, поліморфів, сольватів, гідратів, проліків і ізотопічними-чених похідних сполук винаходу, стосується будь-якої з сполук формули 1 (або 1b або 2, відповідно) як визначено вище, тобто, будь-яких втілень, переважних втілень, більш переважних втілень або особливо переважних втілень сполук, особливо сполук названих або приведених тут.

Цей винахід також стосується солей, поліморфів, сольватів і гідратів сполук винаходу, також як і солей, поліморфів, сольватів і гідратів синтетичних попередників кожної з сполук винаходу. Винахід стосується поліморфів сполуки формули 1, де R⁸ є такими як визначено вище, що мають рентгенограми на порошку по суті такі ж самі, що і показані на будь-якій з Фіг.1, 3, 4, і 5. Зрозуміло, що деяка ступінь шуму характерна при генеруванні дифракційної картини, тобто, інтенсивності піків відрізняються від вихідних згідно з способами відомими з літератури. У переважному втіленні, сполука є (S)-N-[2-(бензил(метил)аміно)-2-оксо-1-фенілетил]-1-метил-5-[4'-(триформетил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід]-1H-індол-2-карбоксамідом і рентгенограма на порошку є, по суті, такою як показано на Фіг.1. В більш переважному втіленні, сполука має рентгенограму на порошку, що має піки значень 2-тета, по суті, такі ж самі, що і значення 2-тета, принаймні, десяти піків з найвищою інтенсивністю на рентгенограмі на порошку показній на Фіг.1.

У втіленні, сполука винаходу є поліморфом сполуки формули 1, що має криву диференціальної скануючої калориметрії (ДСК), по суті, такий же самий, що і показаний на Фіг.2. У переважному втіленні, сполука є (S)-N-[2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил]-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксамідом. В більш переважному втіленні, сполука має температуру поглинання тепла, пікову температуру і характеристичний вигляд, по суті, такий же самий, що і показаний на Фіг.2.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль(солі)",

як тут використовується, якщо не вказане інше, включає солі кислотних або основних груп, що можуть бути присутні в сполуках винаходу. Наприклад, фармацевтично прийнятними солями є натрієві, кальцієві і калієві солі карбоксильних груп і гідрохлоридна сіль аміногруп. Іншими фармацевтично прийнятними солями аміногруп є гідробромідна, сульфатна, гідрофосфатна, фосфатна, гідрофосфатна, дигідрофосфатна, ацетатна, сукцинатні, цитратна, тартратна, лактатна, анделатна, метансульфонатна (месилатна) і п-толуолсульфонатна (тозилатна) солі. Одержання таких солей описано нижче.

Сполуки винаходу, що є основними, здатні утворювати широкий перелік солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислотами, що можуть бути використані для одержання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей таких основних сполук винаходу є такі, що утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто, солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлоридні, гідробромідні, гідродидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, дифосфатні, ізонікотинатні, ацетатні, лактатні, саліцилатні, цитратні, гідроксидатні, тартратні, пантотенатні, бітартратні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентизинатні, фумаратні, глюконатні, глюкаронатні, сахаратні, форміатні, бензоатні, глутаматні, мтансульфонатні, етансульфонатні, бензол сульфонатні, п-толуолсульфонатні і памоатні (тобто, 1,1'-метилєн-біс-(2-гідрокси-3-нафтоатні)) солі.

Сполуки винаходу, що є кислими за природою, здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Прикладами таких солей є солі лужних і лужноземельних металів і, зокрема, натрієві і калієві солі. Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять, і способів лікування проліферативних захворювань або ненормального росту клітин, що полягає у введенні, пролікарських засобів сполук винаходу. Сполуки винаходу, що мають вільні аміно, амід, гідрокси або карбоксильні групи, можуть бути перетворені у їх проліки. Проліками є сполуки, в яких амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг з двох або більшої кількості (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків є ковалентнопр'єднаним через амідний або естерний зв'язок до вільної аміно, гідрокси або карбоксильної групи сполуки винаходу. Амінокислотними залишками є, але не обмежується, 20 природними амінокислотами, що зазвичай позначають трьома літерами і також включають 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміноасляна кислота, цитрулін, гомотеїстин, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон. Додаткові типи пролікарських форм також включені. Наприклад, вільні карбоксильні групи можуть бути перетворені у аміді або алкілові естери. Вільні гідроксигрупи можуть бути перетворені використовуючи групи, що включають, але не обмежуються, гемісукцинатами, фосфатними естерами, диметиламіноацетатами і фосфорилкарбамілоксикарбонілами, як показано в [Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115]. Також включені карбамат-

ні проліки гідрокси і аміногруп, також як і карбонатні проліки, сульфонатні естери і сульфатні естери гідроксигруп. Модифікування гідроксигруп як (ацилокси)метилового і (ацилокси)етилового етеру, де ацильна група може бути алкіловим естером, не обов'язково, заміщеним групами, що включають, але не обмежуються, етер, амін і карбоксильну групу, або де ацильна група є амінокислотним естером як описано вище, також включене. Проліки цього типу описані в [J. Med. Chem. 1996, 39, 10]. Вільні аміни можуть бути модифіковані як аміді, сульфонаміді або фосфонаміді. Всі ці пролікарські замісники можуть включати групи, якими є, але не обмежується, етерні, аміно і карбоксильні групи.

В деяких комбінаційних терапіях з іншими агентами що знижують рівні ліпідів, такі як ті, що були описані тут нижче, наприклад, інгібітори HMG CoA редуктази, інгібітори HMG CoA синтетази, інгібітори АСАТ, інгібітори сквален синтази, і ті, сполука винаходу може, крім того, включати пролікарську форму, яка включає сполуку формули 1, що поєднана зв'язком, що гідролізує, з іншим антираковим агентом. Ди-естерні зв'язки, наприклад, особливо корисні для цих цілей, тобто, пролікарська форма існує у формі $A^1-C(O)O-L^1-O(O)C-A^2$, де A^1 і A^2 є двома агентами, L^1 є лінкером, таким як метилен або інша (C_1-C_6) алкіленова група (сама по собі або містить фенільну або бензильну групу). Два агенти можуть обидва бути сполукою винаходу, або одна з них може бути іншим агентом корисним для лікування, наприклад, ожиріння, як тут описано. Дивіться, наприклад, патент US№ 4,342,772 - пеніциліни в ди-естерній зв'язці з інгібіторами β -лактамази. Відповідно, сполука винаходу, що має доступну карбоксильну групу забезпечує тільки один підходящий засіб утворення складних пролікарських засобів сполуки винаходу, і який охоплюється цим винаходом. Зазвичай, кислотне середовище гастроінтестинального тракту або дія ферментів в клітинах призводить до гідролізу пролікарського засобу, що вивільнює обидва агенти.

Деякі сполуки винаходу мають асиметричні центри і тому існують в різних діастереомерних формах. Всі оптичні ізомери і стереоізомери сполук винаходу і їх суміші підпадають під границі цього винаходу. Що стосується сполуки винаходу, цей винахід включає використання рацемату, однієї або більшої кількості енантіомерних форм, однієї або більшої кількості діастереомерних форм або їх сумішей. Деякі сполуки винаходу можуть існувати як таутомери, включаючи, наприклад, кето-енольні таутомери. Цей винахід стосується використання всіх таких таутомерів і їх сумішей.

Крім того, деякі сполуки можуть проявляти поліморфізм. Зрозуміло, що представлений винахід охоплює будь-які і всі рацемічні, оптично-активні, поліморфні і стереоізомерні форми або їх суміші, де форма або форми мають властивості корисні при лікуванні станів приведених тут далі, добре відомим з літератури як одержати оптично-активні форми (наприклад, шляхом розділення рацемічної форми за допомогою перекристалізації, шляхом синтезу з оптично-активних вихідних матеріалів, за допомогою хірального синтезу або шляхом хроматографічного розділення використовуючи хираль-

ну нерухому фазу) і як визначити ефективність лікування станів приведених тут за допомогою стандартних методик описаних тут далі.

Предметом винаходу також є мічені ізотопами сполуки винаходу, які є ідентичними згаданим сполукам формули 1, формули 1b і формули 2, але в яких один або більша кількість атомів заміщена атомом, що має атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або атомного числа, що зазвичай зустрічається в природі. Прикладами ізоотопів, які можна включити в сполуки винаходу є водень, вуглець, азот, кисень, фосфор, сірка, фтор і хлор, такі як 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Сполуки винаходу і фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук, які містять вищезгадані ізоотопи і/або інші ізоотопи інших атомів включені в межі цього винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки представленого винаходу, наприклад такі в які включені радіоактивні ізоотопи, такі як 3H і ^{14}C , корисні при дослідженнях лікарських препаратів і/або в якості субстратів для дослідження розподілення в тканинах. Тритійовані, тобто, 3H , і вуглець-14, тобто, ^{14}C , ізоотопи є особливо переважними, що обумовлено легкістю їх одержання і детектування. Крім того, заміщення важкими ізоотопами, такими як дейтерій, тобто, 2H , може мати деякі терапевтичні переваги, що обумовлюється більшою метаболічною стабільністю, наприклад, підвищується період напіврозкладу in vivo або зменшується доза, що потребується і, тому, в деяких випадках це може бути більш вигідніше. Мічені ізоотопами сполуки Формули I цього винаходу і можна одержати використовуючи методики описані на Схемах і/або в Прикладах нижче, шляхом заміни неміченого ізоотопом реагенту на мічений ізоотопом реагент.

Далі приведені визначення і приклади функціональних груп, що використовуються в даному описі і пунктах формули і приведені з ціллю ілюстрації, а не обмеження.

Термін "алкіл" означає нерозгалужені і розгалужені насичені вуглеводневі групи. Прикладами алкілів є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, пентил і гексил.

Термін "циклоалкіл" означає нерозгалужені і розгалужені насичені вуглеводневі групи, що містять, принаймні, одне кільце або циклічну структуру і, якщо не вказано інше, є моноциклічними. Прикладами циклоалкілів є циклопропіл, циклобутіл, циклопентил і циклогексил. Прикладами циклоалкенілів є циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл і циклогептеніл.

Термін "біциклоалкіл" означає нерозгалужені і розгалужені насичені вуглеводневі групи, що не обов'язково містять один або більшу кількість подвійних або потрійних зв'язків, що утворюють, принаймні, два кільця або циклічні структури, де циклічні структури можуть містити один або більшу кількість спільних атомів вуглецю, тобто, охоплюються містчкові біциклічні і спіро-циклічні групи. Біциклоалкільні групи переважно містять від 5 до 12 членів, більш переважно, від 6 до 10 членів. Переважно, кожне кільце біциклоалкільної групи містить від 3 до 6 членів. Прикладом біциклоалкільної групи є спіро[4.5]децил. В цьому описі, тер-

мін "місточковий" коли стосується будь-якої біциклічної груп означає, що два кільця мають, принаймні, два спільні атоми; спільні атоми відомі як "місточкові" атоми. Спіробіциклічні групи, на противагу, є біциклічними групами, в яких кільця містять тільки один місточковий атом. Інші приклади біциклоалкільних груп є норборніл, норборненіл, біцикло[3.1.0]гексил. Біциклоалкільні групи можуть бути в будь-якій можливій конформації, наприклад, цис, транс, ендо, екзо стосовно приєднання до них інших груп або стосовно їх замісників.

Термін "алкеніл" означає нерозгалужені і розгалужені ненасичені вуглеводневі групи, що містять, принаймні, два атоми вуглецю. Прикладами алкенільних груп є етеніл, пропеніл і ізобутеніл.

Термін "алкініл" означає нерозгалужені і розгалужені вуглеводневі групи, що містять, принаймні, один потрійний зв'язок між двома атомами вуглецю. Прикладами алкінільних груп є етиніл і пропініл, наприклад, пропін-1-іл і пропін-2-іл і пропін-3-іл.

Термін "алкокси" означає нерозгалужену або розгалужену вуглеводневу групу, приєднану через атом кисню. Прикладами алкоксигруп є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, пентокси, гексокси і гептокси.

Термін "ацил" означає або нерозгалужений, або розгалужений вуглеводневий замісник приєднаний через карбонільну групу. Прикладами ацильних груп є ацетил, пропіоніл, бутирил і ізобутирил.

Терміни "галоген" або "гало" означає фтор, хлор, бром і йод, якщо не вказане інше.

Термін "галоалкіл", як тут використовується, якщо не вказане інше, означає алкільну групу заміщену одним або більшою кількістю атомів галогену, по одному або більшій кількості атомів вуглецю. Переважно, галоалкіл містить від 1 до 3 галогенів, такий як дихлорметил груп, або моногалогензаміщені вуглеводні.

Термін "перфтор", коли використовується у сполученні з окремою вуглеводневою групою, призначений для включення замісника, в якому окремі атоми водню заміщені атомами фтору, переважно, в якому всі окремі атоми водню заміщені атомами фтору. Прикладами перфторгруп є трифторметил (перфторметил), пентафторетил (перфторетил) і гептафторпропіл (перфторпропіл).

Термін "алкоксикарбоніл" означає алкоксигрупу приєднану через карбонільну групу. Прикладами алкоксикарбонільних груп є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл і бутоксикарбоніл.

Термін "алкілтіо" означає алкільну групу приєднану через атом сірки. Прикладами алкілтіо груп є метилтіо, етилтіо, пропілтіо, ізопропілтіо, бутилтіо, ізобутилтіо, пентилтіо і гексилтіо.

Термін "алкіламіно" означає алкільну групу приєднану через атом азоту, в якій атом азоту є незаміщеним, тобто, група є алкіл-NH-. Прикладами алкіламіногруп є метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно і ізобутиламіно.

Термін "діалкіламіно" означає алкіламіногрупу, в якій атом азоту з заміщенням двома незалежними алкільними групами R^a і R^b , тобто, -N(R^a)(R^b). Прик-

ладами діалкіламіногруп є диметиламіно, діпропіламіно і діізопропіламіно, також як N-метил-N'-етиламіно, N-етил-N'-пропіламіно і N-пропіл-N'-ізопропіламіно.

Прикладами ацилоксигруп є ацетилокси, пропіонілокси, бутирилокси, і також включені такі радикали, які включають циклічні замісники, такі як бензоїлокси.

Термін "галоалкокси", як тут використовується, якщо не вказане інше, означає -O-галоалкільну групу, в якій "галоалкіл" є таким як визначено вище. Прикладом галоалкоксигрупи є трифторметокси.

Термін "арил", як тут використовується, якщо не вказане інше, означає органічний радикал похідне від ароматичного вуглеводневого радикалу з видаленим одним атомом водню, такий як феніл або нафтил. Арилом найбільш переважно є феніл. Зрозуміло, що нафтильна група може бути приєднана через будь-яке положення, тобто, нафт-1-ил, нафт-2-ил, нафт-3-ил, нафт-4-ил.

Терміни "гетероцикліл" і "гетероциклік", як тут використовується, якщо не вказане інше, означає неароматичні (насичені або ненасичені) моноциклічні і мультициклічні групи, що містять один або більшу кількість гетероатомів, які вибирають з O, S і N, де кожне кільце гетероциклічної групи має від 3 до 8 атомів. Переважно, гетероциклічні групи цього винаходу є моноциклічними або біциклічними.

Моноциклічними гетероциклічними групами є кільця, що мають тільки 4 атоми; переважно, моноциклічні гетероциклічні групи містять від 4 до 8 членів, і більш переважно, від 4 до 6 членів, і найбільш переважно, 5 або 6 членів. Прикладом 4-членної гетероциклічної групи є азетидиніл (похідне від азетидину), прикладом 5-членної гетероциклічної групи є імідазолідиніл, і прикладом 6-членної гетероциклічної групи є піперидиніл. Іншими прикладами моноциклічних гетероциклічних груп є піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіопіраніл, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піролініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, 1,4-дітіаніл, піразолініл, піразолідиніл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл і імідазолініл. Іншими прикладами моноциклічних гетероциклічних груп є азациклогептан і азациклооктан. Переважними моноциклічними гетероциклічними групами є азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл і морфоліно. Моноциклічні гетероциклічні групи можуть згадуватися тут як "гетеромоноциклічні".

Біциклічними гетероциклічними групами можуть згадуватися тут як "гетеробіциклічні" або "гетеробіциклільні", обидві з яких як тут використовується означають гетероциклічні групи, що містять два кільця і охоплюють конденсовані біциклічні, місточкові біциклічні і спіро-біциклічні групи. Гетеробіциклічні групи переважно містять від 5 до 12 членів, більш переважно, від 6 до 10 членів. Переважно, кожне кільце гетеробіциклічної групи містить від 3 до 6 членів. Прикладом гетеробіциклічної групи є 1,4-діоксаспіро[4.5]децил. Іншими прикладами гетеробіциклічних груп є азабіциклогексил, наприклад, 3-азабіцикло[3.1.0]гексил, азабіциклогептил,

наприклад, 2-азабіцикло[2.2.1]гептил і азабіцикло-отил.

Термін "гетероарил", як тут використовується, означає ароматичні гетероциклічні групи, що містять від 5 до 12 атомів і містять один або більшу кількість гетероатомів і кожен вибирають з O, S і N, де кожне кільце гетероарильної групи містить від 3 до 8 атомів. Гетероарильні групи цього винаходу, якщо не вказане інше, можуть містити одне кільце або більше ніж одне кільце, тобто, вони можуть бути моноциклічними або поліциклічними, наприклад, біциклічними, при умові, що, принаймні, одне кільце в поліциклічній групі є ароматичним. Переважно, гетероарильні групи цього винаходу є моноциклічними або біциклічними. Переважно, кожне кільце гетероарильної групи містить один або два гетероатоми. Моноциклічні гетероарильні групи переважно містять від 5 до 8 членів, більш переважно, 5 або 6 членів. Переважно, моноциклічні гетероарильні групи містять два гетероатоми, якими є два атоми азоту, атом азоту і атом кисню, або атом азоту і атом сірки. Прикладами моноциклічних гетероарильних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тіофеніл (стосується згаданого далі як "тієніл"), ізоксазоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл і фуразаніл (тобто, 2,5-діаза-фураніл). Переважними серед моноциклічних гетероарильних груп є тієніл, фурил і піридиніл. Більш переважними моноциклічними гетероарильними групами є тієн-2-іл, фур-2-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, тобто, приєднаний через 2- або 3-вуглець, відповідно. Особливо переважною моноциклічною гетероарильною групою є піридил. Термін "піридил" як використовується в цьому описі, якщо не вказано інше, означає 2-піридил, 3-піридил або 4-піридил, тобто, піридил приєднаний через будь-який доступний атом вуглецю.

Поліциклічні гетероарильні групи є переважно біциклічними; біциклічні гетероарильні групи переважно містять 9 або 10 членів. Прикладами гетероарильних груп є хінолініл, ізохінолініл, індоліл, 3Н-індоліл, індолініл, бензімідазоліл, бензофураніл, циннолініл, індазоліл, індолізініл, фталазініл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, пуриніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоізоіазоліл, бензоксазоліл, птеридиніл, бензотіадіазин, бензотіазиніл, 2Н-1-бензопіраніл, хроманіл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтіридиніл і фуropіридиніл.

Згадані вище гетероциклічні і гетероарильні групи можуть бути С-приєднаними або N-приєднаними, коли це можливо. Наприклад, піроліл може бути пірол-1-ілом (N-приєднаними) або пірол-3-ілом (С-приєднаними). Гетероциклічні групи цього винаходу також включають циклічні системи заміщені одним або більшою кількістю оксозамісників.

Термін "лікування", як тут використовується, якщо не вказане інше, означає обернення, полегшення, інгібування розвитку або попередження розладу або стану, до якого такий термін використовується, або одного або більшої кількості симптомів такого розладу або стану. Термін "терапія", як тут використовується, якщо не вказане інше,

стосується акту лікування, де термін "лікування" є тільки що визначеним вище.

Крім того, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули 1 і фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може, наприклад, бути у формі придатній для перорального прийому, такої як таблетка, капсула, пілюля, порошок, рецептур з тривалим вивільненням, розчин, суспензія, для парентерального введення, такої як стерильний розчин, суспензія або емульсія, для місцевого введення, такої як мазь або крем або для ректального введення, такі як супозиторій. Фармацевтична композиція може бути в одиничних дозованих формах придатних для одиничного введення точних доз. Фармацевтична композиція буде включати загальновідомий фармацевтичний носій або ексціпієнт і сполуку згідно з винаходом, таку як активний інгредієнт. На додаток, вона може включати інші медичні або фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти і т.і.

Придатними фармацевтичними носіями є інертні розріджувачі або наповнювачі, вода і різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції можуть, при бажанні, містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язувальні агенти, ексціпієнти і їм подібне. Таким чином, для перорального введення, таблетки містять різні ексціпієнти, такі як лимонна кислота, що може бути використана з різними дезінтеграторами, такими як крохмаль, алгінова кислота і деякі складні силікати і з зв'язувальними агентами, такими як цукроза, желатин і акація. Крім того, для цілей таблетування часто є корисними змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і талк. Тверді композиції подібного типу також можуть бути використані в м'яких і твердих наповнених желатинових капсулах. Переважними матеріалами, внаслідок цього, є лактоза або молочний цукор і високомолекулярні поліетиленгліколи. Коли для перорального введення бажані водні суспензії або еліксири, активна сполука може бути об'єднана з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, барвниками і, при бажанні, емульсифікаторами або суспендувальними агентами, разом з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Прикладами форм для парентерального введення є розчини або суспензії активної сполуки в стерильних водних розчинах, наприклад, водному пропіленгліколі або розчинах декстрази. Такі дозовані форми можуть бути при бажанні придатно забуферені. Водні композиції представленого винаходу можуть містити інші фармацевтично прийнятні розчинні речовини, включаючи добавки і інші терапевтичні агенти, як прийнятно. Прийнятні добавки добре відомі в цій галузі і включають, але не обмежуються, антиоксиданти, антибактеріальні агенти, поверхнево-активні речовини, комплексоутворювачі, цукри і консерванти. Водні композиції винаходу можуть вводитись за допомогою ін'єкції, яка може бути внутрішньом'язовою, внутрішньовенною або переважно підшкірною. Може бути використана доза від приблизно 0,5мкг/кг/день до приблизно 10мкг/кг/день, переважно від приблизно 1мкг/кг/день до 5мкг/кг/день.

Способи одержання різних фармацевтичних

композицій з певними кількостями активної сполуки відомі або будуть очевидні спеціалісту в цій галузі. Для прикладу, дивіться [Remington: The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltiбільш Md., 20th ed. 2000].

Сполуки винаходу можуть вводитись окремо, але зазвичай вводяться в суміші з різними придатними фармацевтичними ексципієнтами(ом), розріджувачами(ом) або носієм відомим в цій галузі і вибраним для того щоб забезпечити шлях введення і стандартну фармацевтичну практику. Якщо прийнято могут бути додані "допоміжні" агенти, якими є консерванти, антиоксиданти, ароматизатори або барвники. Сполука винаходу може бути сформована для забезпечення негайного-, затриманого-, модифікованого-, тривалого-, пульсуючого- або контрольованого-вивільнення в залежності від специфіки шляху введення і специфічності профілю вивільнення, що відповідає терапевтичним потребам.

Сполуки винаходу можуть вводитись, наприклад, але не обмежуються, наступним шляхом: орально (включаючи букально, сублінгвально і т.і.) у формах, що є добре відомими в цій галузі (стос.) ветеринарного і фармацевтичного використання. "Орально" в цьому відношенні стосується орального шляху введення, в якому форми є експлуатаційно пристосованими для орального споживання тваринами, тобто, у їжу, у рідину для пиття, розташовуватись безпосередньо в оральній порожнині або пропонується для вільного вибору споживання. В цьому винаході, термін "тварина" стосується теплокровної тварини тваринного світу, що мають гомеостатичний механізм і включає ссавців і птахів, переважно, свійських тварин і великої рогатої худоби, і людей. Прикладами свійських тварин є родини собачих, наприклад, собаки, кошачих, наприклад, кішки і коні; прикладами великої рогатої худоби є свині, корови, вівці і їм подібне. Переважно, твариною є ссавець. Більш переважно, твариною є свійська тварина або велика рогата худоба.

Типовими оральними твердими формами є таблетки, порошки, мультичастинкові рецептури (гранули), капсули, гумки, лезенги, плівки, пластирі і т.і. Типовими оральними рідкими (включаючи напівтверді і колоїдні) формами можуть бути розчини, еліксири, гелі, спреї, гумки наповнені рідиною і т.і. Могуть бути використані інші оральні форми, в яких активний агент суспендований у рідині або напівтвердому носії, наприклад, суспензії.

Переважаючими оральними твердими, рідкими і суспензійними формами для сполук винаходу є такі, що забезпечують гнучкість дозування тваринам, де спосіб введення є простим і доза може бути точно і гнучко проконтрольована для одержання необхідної терапії. Прикладами таких форм є таблетки, розчини (і подібні їх форми, як тут описано) і суспензії. В цих прикладах, доза може бути легко проконтрольована для перорального введення. Особливо для розчинів і суспензій, корисні прийнятні дозувальні системи (тобто, калібровані шприці і т.і.) о забезпечують високу гнучкість у контролюванні дози для полегшення введення тваринам різних розмірів або різними видами тварин

або порід, з варіюванням необхідної дози. Крім того, корисність ароматизаторів/апетитних агентів і/або текстуруючих агентів в згаданих формах може промотувати прийняття і відповідності, які можуть бути особливо переважними, коли вводять хронологічно тваринам.

Сполуки винаходу також можуть бути введені парентеральним шляхом. Термін парентеральний в цьому контексті стосується всіх шляхів введення лікарського засобу, що не є введенням через ротову порожнину. Переважно для сполук винаходу, парентальні шляхи можуть включати місцевий і трансдермальний, ректальний, вагінальний, назальний, інгаляційний і за допомогою ін'єкцій (тобто, методи введення, що потребують проникнення через шкіру за допомогою голки і без використання голки, включаючи імпланти і резервуари). Рецептури для цих шляхів введення можуть бути одержані за допомогою загальноновідомих методик у відповідності з стандартною фармацевтичною і ветеринарною практикою, і ілюстративні приклади яких тут описані.

Особливо переважними композиціями сполук винаходу є оральні тверді форми, приклади яких приведені нижче, і є переважно таблетки, порошки або гранули. Які зазвичай містять тільки активний агент(и) або переважно в комбінації з адювантантами/ексципієнтами.

У втіленні винаходу, фармацевтична композиція винаходу містить сполуку винаходу, тут далі згадується як "активний початок" в кількості зазвичай менше ніж 50% (вагових) рецептури і переважно менше ніж 10%, більш переважно, приблизно 2,5% вагових, і фармацевтично прийнятний носій. У переважному втіленні, значну частину рецептури складають наповнювачі, розріджувачі, дезінтегратори, змащувальні агенти і необов'язково, ароматизатори. Композиція з цих інгредієнтів добре відома в цій галузі. У втіленні винаходу, переважно наповнювачі/розріджувачі складають суміш з двох або більшої кількості наступних компонентів: авіцель, маніт, лактоза (всі типи), крохмаль і дикальцій фосфат. В переважних втіленнях композицій, суміш наповнювач/розріджувач зазвичай складають менше ніж 98% (вагових) рецептури і переважно менше ніж 95%, наприклад 93,5%. У переважному втіленні, дезінтегратором є Ac-di-sol, ExplotabTM, крохмаль і лаурилсульфат натрію (ЛСН) - також відомий як змочувальний агент. В більш переважному втіленні, кількість суміші наповнювач/розріджувач зазвичай становить менше ніж 10% (вагових) композиції і переважно менше ніж 5%; в особливо переважному втіленні, кількість дорівнює приблизно 3%. В особливо переважному втіленні, змащувальним агентом є стеарат магнію. В переважних втіленнях, стеарат магнію присутній в кількості менше ніж приблизно 5% рецептури і переважно менше ніж приблизно 3%, більш переважно, приблизно 1%. Переважно, змащувальні агенти складають менше ніж 60% рецептури, переважно менше ніж 40%, і найбільш переважно, від приблизно 10% до приблизно 20%. Особливо переважні втілення рецептур для сполук винаходу показані в Таблиці 10.

Композиції винаходу є таблетками. У переважному втіленні, таблетки виготовляють за допомо-

гою процесу, що вибирають з безпосереднього пресування або вологого гранулювання, сухого гранулювання або гранулювання розплаву, отвердіння розплаву і екструзії. В іншому втіленні, ядра таблетки композиції винаходу можуть бути моно або багатошаровими і можуть бути покриті прийнятними покриттями відомими в цій галузі.

Оральні рідкі форми сполук винаходу переважно є розчинами, в яких активна сполука є повністю розчиненою. У втіленні, розчин містить активний агент і фармацевтично прийнятні розчинники придатні для перорального введення. У переважному втіленні, розчинником є сполука, в якій сполуки винаходу мають добру розчинність. В більш переважному втіленні, розчин містить розчинник, що вибирають з поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю, їстівних олій і систем на основі гліцерилу і гліцериду. В більш переважних втіленнях, системи на основі гліцерилу і гліцериду містять агенти, що вибирають з Captex 355 EP, Crodamol GTC/C або Labrafac CC, триацетин, Capmul CMC, Migyols (812, 829, 840), Labrafil M1944CS, Peseol і Maisine 35-1. Точна композиція з цих агентів і комерційні джерела показані в Таблиці 11. Ці розчинники зазвичай складають основну частину рецептури, тобто, більше ніж 50% (вагових) і переважно більше ніж 80%, наприклад 95% і більш переважно більше ніж 99%. В переважних втіленнях, розчин також включає ад'юванти або добавки. У переважному втіленні, добавки або ад'юванти є агентами, що маскують смак, агентами, що покращують апетит, ароматизаторами, антиоксидантами, стабілізаторами, мекстурними модифікаторами, модифікаторами в'язкості або солубілізаторами.

Наступним втіленням є спосіб одержання переважної оральної рідкої форми сполук винаходу (дивіться розділ Фармацевтичні композиції), де індивідуальні переважні компоненти, необов'язково, об'єднані за допомогою механічного перемішування або ультразвукування в переважному температурному інтервалі, таким чином, що є сприятливим для швидкості розчинення.

Сполуки даного винаходу інгібують або зменшують секретування Аро В, імовірно шляхом інгібування МТР, хоча можуть бути можливо, що включені інші механізми. Сполуки є корисними при лікуванні будь-яких хворобливих станів або проявлень, при яких підвищені рівні Аро В, холестеролу в сироватці і/або тригліцериду. Таким чином, композиції цього винаходу є корисними для лікування станів, які включають атеросклероз, панкреатит, ожиріння, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, гіперліпідемію і діабет. Відповідно, цей винахід забезпечує фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу, включаючи їх стереоізомери, фармацевтично прийнятні солі і сольвати, в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Даний винахід також стосується способу інгібування або зменшення секретування Аро В у тварин, що цього потребують, який включає введення кількості сполуки винаходу або її стереоізомеру, фармацевтично прийнятної солі або сольвату, що інгібує або зменшує секретування Аро В. Винахід також забезпечує спосіб лікування стану. Що ви-

бирають з атеросклерозу, панкреатиту, ожиріння, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, гіперліпідемії і діабету, який включає введення тварині, що потребує такого лікування терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1 (або 1b або 2) або її стереоізомеру, фармацевтично прийнятної солі або сольвату. Переважною підгрупою станів описаних тут вище є атеросклероз, ожиріння, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіперліпідемія і діабет.

В одному з аспектів, представлений винахід стосується лікування діабету, включаючи погіршення толерантності до глюкози, резистентності до інсуліну, інсулінозалежного цукрового діабету (Тип I) і неінсулінозалежного цукрового діабету (НІЗЦД або Тип II). Також включене в лікування діабету діабетичні ускладнення, такі як нейропатія, нефропатія, ретинопатія або катаракта.

Діабет можна лікувати шляхом введення тварині, що діабет (Тип I або Тип II), резистентності до інсуліну, погіршення толерантності до глюкози або будь-яке діабетичне ускладнення, таке як нейропатія, нефропатія, ретинопатія або катаракта, терапевтично ефективної кількості сполуки представленого винаходу. Також розглядається можливість, що діабет лікується введенням сполуки винаходу разом з іншими агентами, що можуть бути використані для лікування діабету. Переважно, діабетом є діабет Типу II. Більш переважно, твариною є тварина з родини кошачих; навіть більш переважно, твариною з родини кошачих є кішка.

Відповідно, цей винахід також стосується способу лікування діабету Типу II у тварин, що потребують такого лікування, який включає введення тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1 або її стереоізомеру, фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Винахід також забезпечує спосіб лікування діабету Типу II у тварини. Що потребує такого лікування, який включає введення тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1 або її стереоізомеру, фармацевтично прийнятної солі або сольвату, в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових агентів здатних лікувати діабет Типу II у тварини.

Прикладами агентів, що можуть бути використані для лікування діабету є інсулін і аналоги інсуліну (наприклад LysPro інсулін); GLP-1 (7-37) (інсулінотропін) і GLP-1 (7-36)-NH₂; сульфонілсечовини і аналоги: хлорпропамід, глібенкламід, толбутамід, толазамід, ацетогексамід, Гліпизид®, глімепірид, репаглінід, меглітінід; бігуаніди: метформін, фенформін, буформін; α2-антагоністи і імідазоліни: мідаглізол, ізаглідол, деріглідол, ідазоксан, ефараксан, флупароксан; інші агенти, що стимулюють секретування інсуліну: ліноглірид, A-4166; глітазони: циглітазон, піоглітазон, енглітазон, троглітазон, дарглітазон, BRL49653; інгібітори окислення жирних кислот: кломоксир, етомоксир; інгібітори α-глюкозидази: акарбоза, міглітол, еміглітат, воглібоз, MDL-25,637, каміглібоз, MDL-73,945; β-агоністи: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316,243; інгібітори фосфодієстерази: L-386,398; агенти, що знижують рівні ліпідів: бенфлуорекс; агенти для лікуванні ожиріння: фенфлу-

рамін і орлістат; ванадат і комплекси ванадію (наприклад Нагліван®) і комплекси пероксиданадію; антагоністи аміліну; антагоністи глюкагону; інгібітори глюконеогенезу; аналоги соматостатину; антиліполітичні агенти: нікотинова кислота, аципімокс, WAG 994; і інгібітори глікоген фосфорилази, такі як ті, що описані в WO 96/39385 і WO 96/39384. Також розглядаються в комбінації з сполуками винаходу прамлінтид ацетату (Симлін™) і натеглінід. Будь-які комбінації агентів можуть бути введені як описано вище.

Винахід також стосується способу лікування ожиріння у ссавця, який влючає введення тварині, що потребує такого лікування, ефективної кількості інтестинально-МТР-селективної сполуки, де ED₂₅ сполуки для інгібування інтестинальної абсорбції жирів є, принаймні, в 5-разів нижчим ніж ED₂₅ сполуки призначеної для зниження рівнів тригліцеридів в сироватці. У втіленні, ED₂₅ інгібування інтестинальної абсорбції жирів є, принаймні, в 10-разів нижчим ніж ED₂₅ сполуки призначеної для зниження рівнів тригліцеридів в сироватці. В іншому втіленні, сполука проявляє ED₂₅ для інгібування інтестинальної абсорбції жирів, яке є, принаймні, в 50-разів нижчим ніж ED₂₅ сполуки призначеної для зниження рівнів тригліцеридів в сироватці.

В іншому втіленні, інтестинально-МТР-селективна сполука є сполукою формули 1, 1b або 2, або втілення, переважного втілення, більш переважного втілення, або особливо переважного втілення сполуки формули 1, 1b або 2.

В цьому винаході, термін "селективно" стосується діє сполуки в першому дослідженні, порівняно з дією тієї ж самої сполуки в другому дослідженні. В згаданому вище втіленні винаходу, перше дослідження призначене для визначення здатності сполуки ігбувати інтестинальну абсорбцію жирів і друге дослідження полягає у визначенні здатності сполук знижувати рівні тригліцеридів в сироватці. У переважному втіленні, здатність сполук інгібувати інтестинальну абсорбцію жирів вимірюють як ED₂₅ сполуки в дослідженні інтестинальної абсорбції жирів, так що більша дія сполуки призводить до спостерігаемого зниження абсолютного (чисельного) значення ED₂₅. В іншому переважному втіленні, здатність сполук знижувати рівні тригліцеридів в сироватці вимірюють як ED₂₅ сполуки в дослідженні тригліцеридів в сироватці. Знову, більша дія сполуки в дослідженні зниження рівнів тригліцериду в сироватці призводить до спостерігаемого зниження абсолютного (чисельного) значення ED₂₅. Ілюстративні приклади кожного з досліджень приведені тут далі, але повинно бути зрозуміло, що будь-яке дослідження придатне для вимірювання ефективності сполуки у інгібуванні інтестинальної абсорбції жирів або придатне для вимірювання ефективності сполуки у зниженні рівнів тригліцеридів в сироватці, є включеним в представлений винахід.

В особливо переважному втіленні, інтестинально-МТР-селективною сполукою є сполука формули 1b, в якій X¹ є N(R⁴) або O, X² є C(H); m, n і p всі є 0; R³ є H або Cl; R⁴ є CH₃; R⁵ і R⁹ обидва є H; R¹⁰ є фенілом (з вуглецькими пронумерованими 1'-6') заміщеним в 4'-положенні CF₃, або R¹⁰ є (C₁-C₆)алкокси; R⁶ є H або метилом і R⁷ є (C₁-

C₆)алкілом або бензилом, де бензил є, необов'язково, заміщеним (C₁-C₆)алкілом або (C₁-C₆)алкокси.

Сполуки цього винаходу можуть бути використані у сполученні з іншими фармацевтичними агентами, включаючи інші агенти, що знижують рівні ліпідів. Такими агентами є, наприклад, інгібітори біосинтезу холестерину і інгібітори абсорбції холестерину, особливо інгібітори HMG-CoA редуктази і інгібітори HMG-CoA синтази; інгібітори гену експресії HMG-CoA редуктази; інгібітори CETP; сквистранти жовчної кислоти; фібрати; інгібітори абсорбції холестерину; інгібітори ACAT, інгібітори скваленсинтетази, іонообмінні смоли, антиоксиданти і ніацин. В комбінаційній терапії, сполуки даного винаходу і інші лікарські засоби можуть бути введені тваринам (наприклад людям) використовуючи загальновідомі методики.

Цей винахід забезпечує спосіб лікування атеросклерозу; панкреатиту внаслідок гіпертригліцеридемії; гіпергілікемії (1) шляхом спричинення зменшення абсорбції спожитих жирів через інгібування МТР, (2) шляхом зменшення тригліцеридів через інгібування МТР або (3) шляхом зменшення абсорбції вільних жирних кислот через інгібування МТР; у тварини, що цього потребує, який влючає введення тварині терапевтично ефективною кількістю сполуки формули 1, 1b або 2.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить: а) терапевтично ефективну кількість першої сполуки, де згаданою першою сполукою є сполука пункту 1 або її стереоізомер, фармацевтично прийнятна сіль або гідрат; б) терапевтично ефективну кількість другої сполуки, де другу сполуку вибирають з інгібітору абсорбції холестерину, інгібітору CETP, інгібітору HMG-CoA редуктази, інгібітору HMG-CoA синтази, інгібітору експресії гену HMG-CoA редуктази, ніацину, антиоксиданту, інгібітору ACAT або інгібітору скваленсинтетази; і в) фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. В переважному втіленні винаходу, згадану другу сполуку вибирають з ловастатину, симвастатину, правастатину, флувастатину, аторвастатину або ривастатину. В більш переважному втіленні винаходу, згаданою другою сполукою є аторвастатин.

Специфічні інгібітори абсорбції холестерину і інгібітори біосинтезу холестерину описані більш детально далі. Додаткові інгібітори абсорбції холестерину відомі спеціалістам в цій галузі і описані, наприклад, в PCT WO 94/00480.

Будь-які інгібітори HMG-CoA редуктази можуть бути використані як друга сполука в комбінаційній терапії даного винаходу. Термін інгібітор HMG-CoA редуктази стосується сполуки, яка інгібує біотрансформацію гідроксиметилглутарил-коензиму А у мевалонову кислоту, що каталізується ферментом HMG-CoA редуктазою. Таке інгібування легко визначить спеціаліст в цій галузі використовуючи стандартні дослідження [наприклад, Methods of Enzymology, 1981; 71: 455-509 і посилання приведені тут]. Різноманітність цих сполук описана і приведена тут далі. Патент US 4,231,938 (опис якого включений сюди як посилання) описує деякі сполуки виділені після культивування мікроорганізмів, що належать до виду Aspergillus, такі як ло-

вастатин. Також, патент US 4,444,784 (опис якого включений сюди як посилання) описує синтетичні похідні згаданої вище сполуки, такі як симвастатин. Крім того, патент US 4,739,073 (опис якого включений сюди як посилання) описує деякі заміщені індоли, такі як флувастатин. Крім того, патент US 4,346,227 (опис якого включений сюди як посилання) описує похідні ML-236B, такі як правастатин. На додаток, EP 491,226 приводить деякі піридилдигідроксигептенові кислоти, такі як ривастатин. Також, патент US 4,647,576 (опис якого включений сюди як посилання) описує деякі 6-[2-(заміщені-пірол-1-іл)алкіл]піран-2-они, такі як аторвастатин. Інші інгібітори HMG-CoA редуктази будуть добре відомі спеціалісту в цій галузі.

Будь-які інгібітори HMG-CoA синтази можуть бути використані як друга сполука в комбінаційній терапії даного винаходу. Термін інгібітор HMG-CoA синтази стосується сполуки, яка інгібує біосинтез гідроксиметилглутарил-коензиму A з ацетил-коензиму A і ацетоацетил-коензиму A, що каталізується ферментом HMG-CoA синтазою. Таке інгибування легко визначить спеціаліст в цій галузі використовуючи стандартні дослідження [наприклад, *Methods of Enzymology*, 1975; 35: 155-160 і *Methods of Enzymology*, 1985; 110: 19-26 і посилання приведені тут]. Різноманітність цих сполук описана і приведена тут далі. Патент US 5,120,729 (опис якого включений сюди як посилання) описує деякі похідні бета-лактаму. Патент US 5,064,856 (опис якого включений сюди як посилання) описує деякі похідні спіро-лактону одержані культивуванням мікроорганізму MF5253. Патент US 4,847,271 (опис якого включений сюди як посилання) описує деякі оксетани, такі як похідні 11-(3-гідроксиметил-4-оксо-2-окстаіл)-3,5,7-триметил-2,4-ундекадієнної кислоти. Інші інгібітори HMG-CoA синтази будуть добре відомі спеціалістам в цій галузі.

Будь-яка сполука, що зменшує експресію гену HMG-CoA редуктази може бути використана як друга сполука в комбінаційній терапії цього винаходу. Ці агенти можуть бути інгібіторами транскрипції HMG-CoA редуктази, що блокує транскрипцію ДНК або інгібітори трансляції, що попереджають трансляцію мРНК, що кодує протеїн HMG-CoA редуктазу.

Такі інгібітори, що можуть впливати або на транскрипцію або трансляцію безпосередньо, або можуть біотрансформуватись у сполуки, що мають одну з приведених вище аббревіатур за допомогою одного або більшої кількості ферментів в каскаді біосинтезу холестерину або можуть приводити до акумулювання ізопренового метаболіту, що має згадані вище активності. Таке регулювання легко визначить спеціаліст в цій галузі використовуючи стандартні методи [Methods of Enzymology, 1985; 110: 9-19]. Деякі з таких сполук описані і згадуються тут нижче, однак інші інгібітори експресії гену HMG-CoA редуктази добре відомі спеціалістам в цій галузі, патент US 5,041,432 (опис якого включений сюди як посилання) описує деякі похідні 15-заміщені ланостеролу. Інші окиснені стероли, що супресують біосинтез HMG-CoA редуктази описані [E. I. Mercer (Prog. Up. Res., 1993;32:357-416)].

Будь-яка сполука, що має активність інгібітору CETP може бути корисна як друга сполука у комбінаційній терапії даного винаходу. Термін інгібітор CETP стосується сполуки, яка інгібує протеїн, що переносить холестериновий естер (CETP), що медіює транспорт різних холестеринових естерів і тригліцеридів з ліпопротеїну високої густини (HDL) до ліпопротеїну низької густини (LDL) і ліпопротеїну дуже низької густини (VLDL). Різноманіття цих сполук описано і згадується тут нижче, однак інші інгібітори CETP добре відомі спеціалістам в цій галузі, патент US 5,512,548 (опис якого включений сюди як посилання) описує деякі поліпептидні похідні, що мають активність інгібіторів CETP, в той час як деякі, наприклад, похідні розенонолактону і фосфат-вмісні аналоги холестеринового естеру описані в [J. Antibiot., 1996; 49(8): 815-816, і Bioorg. Med. Chem. Lett; 1996; 6: 1951-1954], відповідно, проявляють активність інгібіторів CETP.

Будь-який інгібітор ACAT може бути корисним як друга сполука в комбінаційній терапії цього винаходу. Термін інгібітор ACAT стосується сполуки, яка інгібує внутрішньоклітинну естерифікацію холестерину одержаного з їжею під дією ферменту ацил CoA:холестерин ацилтрансферази. Таке інгибування може легко визначити спеціаліст в даній галузі використовуючи стандартні дослідження, такі як метод Heider et al. описаний в [Journal of Lipid Research., 1983; 24: 1127]. Різноманіття цих сполук описано і згадується тут далі. Однак інші інгібітори ACAT будуть добре відомі спеціалісту в цій галузі. Патент US 5,510,379 (опис якого включений сюди як посилання) описує деякі карбоксисульфонати, в той час як WO 96/26948 і WO 96/10559 описують похідні сечовини, що мають активність інгібіторів ACAT.

Будь-яка сполука, що має активність інгібітору скваленсинтетази може бути використана як друга сполука в комбінаційній терапії даного винаходу. Термін інгібітор скваленсинтетази стосується сполуки, що інгібує конденсування двох молекул фарнезилпірофосфату з утворенням сквалену, реакції, що каталізується ферментом скваленсинтетазою. Таке інгибування легко визначить спеціаліст в цій галузі використовуючи стандартні дослідження [Methods of Enzymology 1969; 15: 393-454 і Methods of Enzymology 1985; 110: 359-373 і посилання приведені далі]. Опис інгібіторів скваленсинтетази був зроблений [Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4]. Заявка на європейський патент №0567026 A1 описує деякі похідні 4,1-бензоксазепіну, що є інгібіторами скваленсинтетази і їх використання при лікуванні гіперхолестеринемії і як фунгіцидів. Заявка на європейський патент №0645378 A1 описує деякі семи- або восьми-членні гетероцикли як інгібітори скваленсинтетази і їх використання при лікуванні і попередженні гіперхолестеринемії і фунгіцидних інфекцій. Заявка на європейський патент №0645377 A1 описує деякі похідні бензоксазепіну як інгібітори скваленсинтетази корисні при лікуванні гіперхолестеринемії або коронарного склерозу. Заявка на європейський патент №0611749 A1 описує деякі заміщені амінокислотні похідні корисні для лікування артеріосклерозу. Заявка на європейський патент №0705607 A2 описує деякі конденсовані семи- або восьми-

членні гетероциклічні сполуки корисні як антигіпертригліцеридемічні агенти. РСТ публікація WO96/09827 описує деякі комбінації інгібіторів абсорбції холестеролу і інгібіторів біосинтезу холестерину, що включають похідні бензоксазепіну і похідні бензотіазепіну. Заявка на європейський патент №0071725 А1 описує спосіб одержання деяких оптичноактивних сполук, включаючи похідні бензоксазепіне, що мають активність, яка полягає у зниженні рівню холестерину і тригліцериду в плазмі.

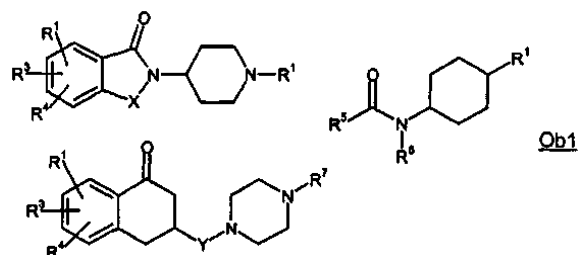
Представлений винахід також забезпечує спосіб лікування ожиріння у тварини, які включає введення тварині, що страждає від ожиріння, сполуки цього винаходу в комбінації з іншим агентом для лікування ожиріння.

Іншими агентами проти ожиріння є переважно сполуки, що вибирають з групи, яка містить агоністи β_3 -адренергічного рецептору, агоніст холецистокініну-А (ССК-А), інгібітор повторного поглинання моноаміну (такий як сібутрамін), сіпматоміметичний агент, серотонінергічний агент (такий як фенфлурамін або дексфенфлурамін), агоніст допаміну (такий як бромкриптин), агоніст або міметик меланоцит-стимулюючого гормону, аналог меланоцит-стимулюючого гормону, антагоніст канабіноїдного рецептору, антагоніст меланін концентруючого гормону, лептин, аналог лептину, агоніст рецептору лептину, антагоніст галаніну, інгібітор ліпази (такий як орлістат), агоніст бомбезину, антагоніст нейропептиду-Y, такий як NPY-1 або NPY-5, тіро-міметичний агент, дегідроепіандростерон або його аналог, агоніст або антагоніст глюкокортикоїдного рецептору, антагоніст рецептору орексину, антагоніст урокортинзв'язуючого протеїну, агоніст рецептору глюкагонподібного пептиду-1 і циліарний нейротрофічний фактор, такий як Аксокін, або антагоніст агутизалежного протеїну людини (AGRP). Інші агенти для лікування ожиріння також відомі або будуть очевидні в світлі цього опису, спеціалісту в цій галузі.

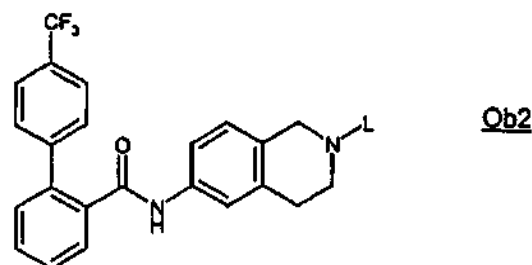
Особливо переважними агентами для лікування ожиріння є сполуки, що вибирають з групи, яка містить сібутрамін, фенфлурамін, дексфенфлурамін, бромкриптин, фентермін, ефедрин, лептин, фенілпропаноламін, псевдоефелрин, {4-[2-(2-[6-амінопіридин-3-іл]-2(R)-гідроксиметиламіно)етокси]феніл}оцтову кислоту, {4-[2-(2-[6-амінопіридин-3-іл]-2(R)-гідроксиетиламіно)етокси]феніл}бензойну кислоту, {4-[2-(2-[6-амінопіридин-3-іл]-2(R)-гідроксиетиламіно)етокси]феніл}пропіонову кислоту і {4-[2-(2-[6-амінопіридин-3-іл]-2(R)-гідроксиетиламіно)етокси]фенокси}оцтову кислоту.

В переважному втіленні, додатковим агентом проти ожиріння є інший інгібітор МТР/ароВ, що вибирають з групи, яка містить (i) BMS-197636, також відомий як 9-[4-[4-(2,3-дигідро-1-оксо-1H-ізоіндол-2-іл)-1-піперидиніл]бутил]-N-пропіл-9H-флуорен-9-карбоксамід; (ii) BMS-200150, також відомий як 2-[1-(3,3-дифенілпропіл)-4-піперидиніл]-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он; і (iii) BMS 201038, також відомий як 9-[4-(4-[2-(4-трифторметилфеніл)бензоїламіно]піперидин-1-іл)бутил]-N-2,2,2-трифторетил-9H-флуорен-9-карбоксамід; і фармацевтично прийнятні солі (i),

(ii) і (iii). В іншому втіленні, агент проти ожиріння вибирають з агентів описаних в Європейських заявках на патент №0584446 А2 і 0643057 А1, остання з яких описує деякі сполуки формули



які мають здатність інгібувати МТР, де замісники приведені у формулі Ob1 є визначеними в ЕР 0643057 А1. В іншому втіленні, агент проти ожиріння вибирають з агентів описаних в Європейській заявці на патент №1099439 А2, який описує деякі сполуки формули



де L у формулі Ob2 є визначеним в ЕР 1099439 А2.

Переважними сполуками описаними в 1099439 А2 є сполуки, що вибирають з групи, яка містить 4'-трифторметил-біфеніл-2-карбонової кислоти (2-бутил-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід і 4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти (2-(2-ацетиламіноетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)амід.

Способи одержання згаданих вище агентів є опублікованими; наприклад, фентермін можна одержати як описано в патенті US 2,408,345; сібутрамін можна одержати як описано в патенті US 4,929,629; орлістат можна одержати як описано в патенті US 4,598,089; фенфлурамін і дексфенфлурамін можна одержати як описано в патенті US 3,198,834; бромкриптин можна одержати як описано в патентах US 3,752,814 і 3,752,888; і заміщені амінопіридини згадані вище можна одержати як описано в міжнародній заявці РСТ № WO 96/35671; опис кожної з цих публікацій включений сюди як посилання.

Спеціалісту в цій галузі буде зрозуміло, що деякі сполуки даного винаходу можуть містити асиметричнозаміщений атом вуглецю і відповідно можуть існувати в і/або бути виділені в оптичноактивній і рацемічних формах. Крім того, деякі сполуки можуть проявляти поліморфізм. Зрозуміло що представлений винахід охоплює будь-які і всі рацемічні, оптичноактивні, поліморфічні і стереоізомерні форми або їх суміші, де форма і форми мають властивості корисні при лікуванні станів згаданих тут вище, і в цій галузі добре відомо, як

одержати оптичноактивні форми (наприклад, шляхом розділення рацемічної форми з використанням перекристалізації, використовуючи синтез з оптичноактивних вихідних матеріалів, за допомогою хірального синтезу або за допомогою хроматографічного розділення використовуючи хірально нерухому фазу) і як визначити ефективність лікування станів приведених тут за допомогою стандартних тестів описаних тут далі.

Представлений винахід може бути зрозумілий більш повно з посиланням на детальний опис ілюстративні приклади, які як зрозуміло не слід розглядати як такі що обмежують втілення винаходу. Термін "сполука формули 1", "сполука формули 2," як тут використовується, наприклад, "фармацевтична композиція містить сполуку формули 1..." включає на додаток їх генеричних описів сполук, всі втілення, переважні втілення, більш переважні втілення і особливо переважні втілення сполук, також як і кожен з Прикладів описаних тут.

Фіг.1 показує рентгенограму на порошку зразка переважної Форми А вказаної в заголовку Прикладу 44 сполуки. Детальні умови одержання зразка приведені в Прикладі 44. Діаграму знімали на Siemens D5000, Cu анод, змінювані щілини, інтервал 2-55, розмір кроку: 0,02; кімнатна температура.

Фіг.2 показує результати термального аналізу переважної Форми А вказаної в заголовку Прикладу 44 сполуки за допомогою диференціальної скануючої калориметрії. Пік знаходиться при 144,068 °C; висота піку, 3,8001мВ; площа піку 108,368мДж; ΔH 37,485Дж/г; Пік 133,524°C. Аналіз проводили в потоці азоту; після витримання при 40°C протягом 1 хвилини, нагрівали від 40,00°C до 200,00°C із швидкістю 20°C/хвилину. Розмір зразка був 2,891мг.

Фіг.3 показує рентгенограму на порошку зразка переважної Форми В вказаної в заголовку Прикладу 44 сполуки. Детальні умови одержання зразка приведені в Прикладі 44. Діаграму знімали на Siemens D5000, Cu анод, змінювані щілини, інтервал 2-55, розмір кроку: 0,02; кімнатна температура.

Фіг.4 показує рентгенограму на порошку зразка переважної Форми Г вказаної в заголовку Прикладу 44 сполуки. Детальні умови одержання зразка приведені в Прикладі 44. Діаграму знімали на Siemens D5000, Cu анод, змінювані щілини, інтервал 2-55, розмір кроку: 0,02; кімнатна температура.

Фіг.5 показує рентгенограму на порошку зразка переважної Форми Ф вказаної в заголовку Прикладу 44 сполуки. Детальні умови одержання зразка приведені в Прикладі 44. Діаграму знімали на Siemens D5000, Cu анод, змінювані щілини, інтервал 2-55, розмір кроку: 0,02; кімнатна температура.

Фіг.6 показує рентгенограму на порошку зразка проміжної сполуки 2,6 гідрату калієвої солі 1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбонової кислоти, одержаної в Прикладі 44 стадія (d) альтернативи С. Детальні умови одержання зразка приведені в Прикладі 44. Діаграму знімали на Siemens D5000, Cu анод, змінювані щілини, інтервал 2-55, розмір кроку: 0,02; кімнатна температура.

Наступні приклади розкривають композиції і способи представленого винаходу. Зрозуміло, що представлений винахід не обмежується специфіч-

ними деталями Прикладів приведеними нижче.

В обговореннях які ідуть далі, використовуються деякі загальні хімічні і процедурні аббревіатури і акроніми, які включають: Me (метил); Et (етил); EtOAc (етилацетат); Bn (бензил); ТГФ (тетрагідрофуран); ДМФА (диметилформамід); ВОС (трет-бутилоксикарбоніл, захисна груп); DMAP (1,1'-диметиламінопіридин), Ms (метансульфоніл, мезил); DIEA (діізопропілетиламін); TFA (трифтороцтова кислота); DIBAL (діізобутилалюмінійгідрид); PyBroP (Бром-тріс-піролідинофосфонію гексафторфосфат); DEAD (Діетилазодикарбоксилат); Ac (ацетил); ек. (еквівалент); ОФ (обернена фаза); ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія); ТШХ (тонкошарова хроматографія). Якщо не вказано інше, "вода" в наступному описі означає воду, яка є деіонізованою (також відома як "демінералізована") або високочиста, наприклад, деіонізовано-дистильована або деіонізовано-мультидистильована вода. Переважно всі матеріали були, принаймні, USP класу.

Сполуки формули 1, 2 і 3 є найбільш легко синтезованими використовуючи методики аналогічні тим, що відомі в хімічній галузі для одержання подібних сполук. Приклади способів одержання сполук формули 1, 2 і 3, як визначено детально тут вище, забезпечують наступні ознаки винаходу і ілюструються наступними методиками, в яких значення генеричних радикалів є такими як визначено раніше, якщо не вказано інше. Приклади способів одержання сполук представленого винаходу, як описано тут, підтверджуються Схемами 1-3, нижче, і описом, що іде далі. В наступних Схемах, якщо не вказане інше, замісники R¹-R¹⁵, R^a-R^c, L, X, Z¹ і Z² є такими як визначено вище.

Сполуки формул 1, 2 і 3 зазвичай одержують шляхом утворення амідних зв'язків між групами А, В і С, що показані в Таблиці 1 нижче, де в сполуках формули 1, В є В1; в сполуках формули 2, В є В2; і в сполуках формули 3, В є В3; де L^c є карбоною кислотою або її активованою формою, як описано тут нижче, і амідні зв'язки утворюють між L^c групою А і аміногрупою -NHR⁹, і між L^c групи В і аміно -NHR⁵ С, відповідно. Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що відомо багато способів утворення амідних зв'язків і що не важливо, який з амідних зв'язків утворюється спочатку. Також, спеціалісту в цій галузі буде зрозуміло, що групи А, В і С є або комерційно доступними, або можуть бути легко одержані використовуючи матеріали і способи добре відомі в цій галузі, також як способи і процедури описані тут. Наприклад, сполуки, що містять групу А, де Х є C(R^c) і R¹⁰ є фенілом, є комерційно доступними, наприклад, 2-біфенілкарбонова кислота, 4'-(метил)-2-біфенілкарбонова кислота і 4'-(трифторметил)-2-біфенілкарбонова кислота. Крім того, ряд піридилфенілів (Х є N і R¹⁹ є фенілом) і біпіридилів (Х є N і R¹⁰ є піридилом) сполуки також легко одержати. Сполуки з групи В легко одержати з комерційно доступних індолів (В1, В2), бензо[б]фуранів (В3) або бензо[б]тіофенів (В3), також як і за допомогою способів і процедур описаних тут. Сполуки з групи С легко одержати з комерційно доступних фенілгліцинів, де карбамоільний замісник C(O)NR⁶R⁷ утворюється з карбоксильної групи фенілгліцину і

аміну NR^6R^7 . Приклади процедур одержання кожної з таких груп і амідних зв'язків між ними описуються більш детально нижче. Схеми, які ідуть далі забезпечують приклади різних способів утворення сполук формул 1, 2 і 3 використовуючи синтетичні попередники, що обговорювались вище.

Таблиця 1

А	В	С
	 "B1"	
	 "B2"	
	 "B3"	

Схема 1

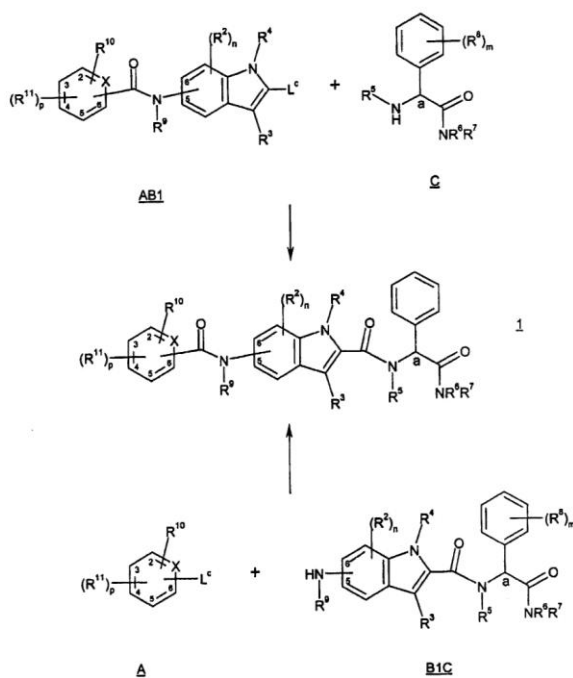


Схема 2

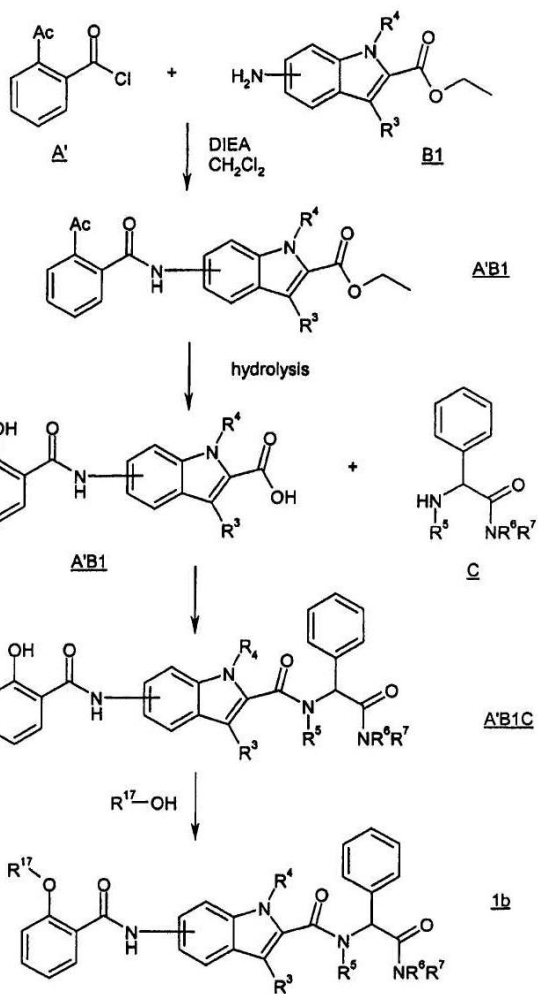
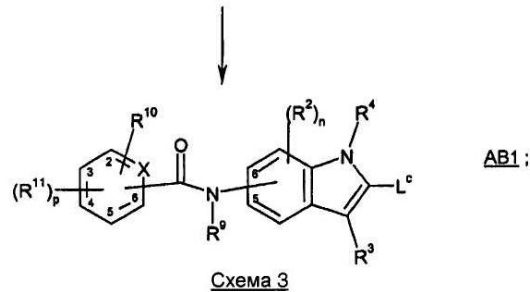
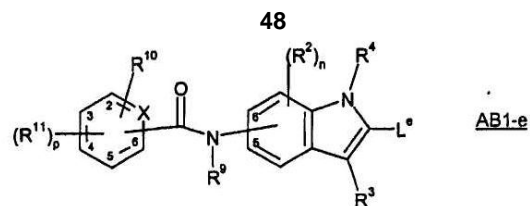
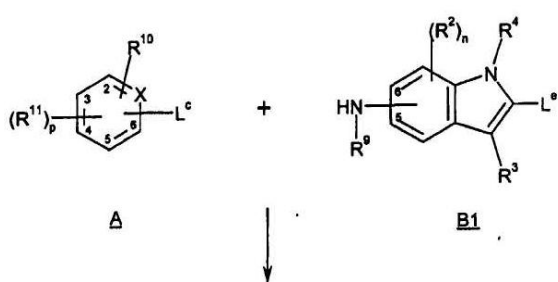


Схема 1 розкриває спосіб одержання сполуки формули 1, який полягає у взаємодії сполуки формули AB1, з аміном формули С, або, взаємодії сполуки формули А з аміном формули В1С, де L^c є карбоною кислотою, переважно, активованою карбоною кислотою. В обох випадках, сполуку формули 1 одержують через утворення амідного зв'язку.

Активовані карбонові кислоти сполуки формули А і AB1 легко одержати за допомогою загальновідомих способів, наприклад, де L^c є $-\text{COOH}$,

взаємодією вільної кислоти з карбодіімідом, наприклад, гідрохлоридом 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду ("EDC") або 1,1'-карбонілдіімідазолом ("CDI"). EDC, якщо використовується, може переважно бути закріпленим на полімері, як описано в патенті US 5,416,193. Переважно, реакцію утворення амідного зв'язку проводять в присутності придатної основи. Прикладом придатної основи для використання в реакції конденсації є амін зв'язаний з полімером, такий як полімерзв'язаний морфоліно-полістирол. Переважно, реакцію проводять в присутності спирту, наприклад, C₁-C₄ спирту, такого як метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, н-бутанол або т-бутанол. альтернативно, карбонову кислоту можна активувати шляхом переведення її у відповідний хлорид кислоти, наприклад, шляхом обробки оксалілхлоридом в метиленхлориді в присутності каталітичної кількості ДМФА. Сполуки А, С, АВ1 і В1С і їх синтетичні прекурсори і проміжні сполуки легко одержати використовуючи добре відомі методики утворення амідних зв'язків а також і способи описані тут.

Інший приклад способу утворення амідного зв'язку між АВ1 і С, з сполук АВ1, де L^c є карбоною кислотою, є об'єднання АВ1, С і PyBroP (приблизно 1ек) в метиленхлориді, з наступним додаванням діізопропілетиламіну (2-3ек) і перемішування при кімнатній температурі протягом від приблизно 30 хвилин до 24 години. Розчинник може бути випарений і продукт очищений за допомогою ТШХ або флеш хроматографії використовуючи етилацетат/гексан як розчинник елюювання.

Ще один інший приклад способу утворення амідного зв'язку між АВ1 і С, де L^c є карбоною кислотою, полягає у об'єднанні кислоти (АВ1) з гідрохлорид N,О-диметилгідроксиаміну і PyBroP в метиленхлориді з наступним додаванням діізопропілетиламіну і перемішування протягом декількох годин. Одержаний N,О-диметилгідроксиамід кислоти очищають за допомогою флеш хроматографії і потім обробляють DIBAL в ТГФ одержуючи відповідний альдегід (тобто, L^c є C(O)H). АВ1 альдегід потім суспендують в метиленхлориді з С і оцтовою кислотою, і після перемішування протягом приблизно 30 хвилин, додають NaB(OAc)₃H і хлороформ і сполуку формули 1 виділяють з органічного шару, наприклад, за допомогою флеш хроматографії використовуючи метанол/хлороформ.

Спосіб показаний на Схемі 1, що включає взаємодію сполуки формули А з аміном формули В1С. переважно використовує ряд А груп, тобто, феніл або піридилкарбонові кислоти, як на Схемі 1, або інші карбонові кислоти. В цьому випадку, сполука формули 1, формули 1b або формули 2 можна одержати з сполуки формули В1С і групи А або іншої карбонової кислоти, взаємодією А або іншої кислоти з сумішшю, що містить В1С, EDC і DMAP в метиленхлориді, переважно при кімнатній температурі, з наступним додаванням N,N-диметилетилендіаміну, і подальшого очищення сполуки формули 1.

Схема 2 розкриває спосіб одержання сполуки формули АВ1. На Схемі 2, сполука формули А

взаємодіє з 5-аміно- або 6-аміноіндолом формули В1, де L^c є естером карбонової кислоти з утворенням сполуки АВ1-е. з наступним гідролізом L^c з утворенням сполуки АВ, що несе карбоксильну групу L^c, яка, як описано вище, може бути використана на Схемі 1 безпосередньо або у формі активованої кислоти. Група L^c може переважно бути -COOR^d, де R^d є (C₁-C₆) алکیلної групою або її заміщеною варіацією; переважно R^d є метилом або етилом, більш переважно етилом. Коли L^c є наприклад, -COCl, тобто, хлоридом кислоти, реакцію між А і В1 можна провести в метиленхлориді і піридині або, у переважному втіленні, як описано в Прикладі 44. АВ1-е можна гідролізувати (або іншими словами зняти захист) з утворенням АВ1 за допомогою будь-якого з загальновідомих способів, наприклад, шляхом додавання водного LiOH до розчину сполуки в ТГФ і метанолі, або, у переважному втіленні, як описано в Прикладі 44, де сполука АВ1 може бути відфільтрована, наприклад, де L^c є -COOH, і підкислення переважно проводять при підвищеній температурі, і переважно, де L^c є -COO⁻K⁺, кристалізацією як 2,5 мольного гідрату.

В ще одному іншому втіленні процес одержання сполуки формули 1, де R¹⁰ є формулою -OR¹⁷, показаний на Схемі 3. В цьому процесі, амідний зв'язок утворюється між А'В1 і С, де А' є аналогом групи R¹, за винятком, коли R¹⁰ є, наприклад, ацетилом або тіоестером, як показано за допомогою сполуки, такої як ацетилсаліцилоїлхлорид. В цьому процесі, сполука формули А'В1 одержується аналогічно процесу показаному на Схемі 2, шляхом додавання до суміші, що містить приблизно 1 еквівалент В1 (естерна форма, тобто, що має "L^{en} в 2-положенні) і діізопропілетиламін (2ек) в метиленхлориді, приблизно один еквівалент А', з наступним гідролізом естерної групи L^e А'В1 з утворенням карбоксильної групи L^c і (переважно як частина тієї ж самої стадії) гідролізом ацетильної групи А' з утворенням спирту. Спирт/кислота А'В1 потім реагує з С, як описано вище, в присутності PyBroP з утворенням гідрокси-заміщеної сполуки А'В1С, де гідроксильна група може бути потім перетворена у OR¹⁷ шляхом реакції з спиртом R¹⁷ОН.

Сполуки формули А добре відомі і легко одержуються з комерційних джерел або одержуються з комерційно доступних біфенільних, біпіридинільних або феніл-піридинільних сполук заміщених, принаймні, карбоксильної групою або, що має, принаймні, один замісник, що може бути модифікований до карбонової кислоти. Приклади придатних А груп і способів їх одержання можна знайти, наприклад, в патенті US 6,121,283, який включений сюди як посилання у всій своїй повноті. Особливо переважною групою формули А є 4'-(трифторметил)-2-біфенілкарбонова кислота, яка є комерційно доступною; інші А групи є комерційно доступними або легко одержати з комерційно доступних аналогів за допомогою засобів, що добре відомі з літератури.

Сполуки формули В1 легко одержати з добре відомих або комерційно доступних індолів, наприклад, етилового естеру 5-нітро або 6-нітро-індол-2-карбонової кислоти ("індолестер"). Для одержання групи В1 де R⁴ є алкілом або алкоксиалкілом, ін-

долестер в придатному розчиннику, наприклад, ДМФА, можна обробити приблизно одним еквівалентом гідриду натрію, з наступним додаванням незначного надлишку алкіл йодиду або алкоксиалкілідиду, наприклад, метилйодиду, йодметилметилового етеру, етилйодиду, 2-йодпропану і т.і., з наступним гасінням кислотою, наприклад, HCl, і прижатого виділення з одержанням алкіл або алкоксиалкілдолестеру. Альтернативно, алкілюючим агентом може бути алкіл сульфат, наприклад, метил тозилат, і основа може бути неорганічною сіллю, наприклад, карбонатом калію і продукт піддають прийнятному виділенню, такому як описано в Прикладі 44. В ще одному іншому втіленні, групу B1, де R^4 є алкілом або алкоксиалкілом і $L^c = R^4$, можна одержати шляхом витримання комерційно доступної 5-нітро або 6-нітро-індол-2-карбонової кислоти за аналогічних умов з встановленою стехіометрією.

Незалежно, або після алкілювання індолестеру, сполуку B1, де R^3 є галогеном, тобто, хлором, бромом або йодом, можна одержати шляхом обробки індолестеру N-галогенсукцинімідом в придатному розчиннику, наприклад, ТГФ, з наступною нейтралізацією і виділенням.

Після галогенування і/або алкілювання (або алкоксиалкілювання) 5-нітро або 6-нітро групу будь-якого одержаного з індолестерів (тобто, R^3 є Н або галогеном і R^4 є, незалежно, Н, алкілом або алкоксиалкілом) можна відновити, наприклад, гідратом гідазину і нікелем Ренея в придатному розчиннику, наприклад, метанолі з утворенням 5-аміно- або 6-аміно-індолестеру. Альтернативно, нітрогрупу можна піддати каталітичному гідруванню над каталізаторами на основі паладію, наприклад, паладію на вугіллі. Альтернативно, нітрогрупу можна каталітично прогідрувати над паладієвим каталізатором. Альтернативно, нітрогрупу можна піддати каталітичному гідруванню з переносом використовуючи каталізатори на основі паладію і джерела негзаоподібного водню, наприклад, сіль аміну з мурашиною кислотою, таку як форміат амонію, з наступним прийнятим виділенням, таким що описано в Прикладі 44. 5-аміно- або 6-аміно-індолестери B1 можна переважно виділити у вигляді їх солей з сильними кислотами, наприклад, хлорводневою кислотою. Альтернативно 5-аміно або 6-аміно-індолестери можна залишити у розчині для безпосереднього використання на наступній стадії.

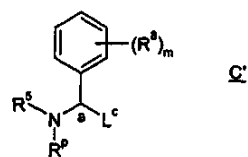
5-аміно- або 6-аміно-індолестер потім може реагувати з сполукою формули А як на Схемі 2 з утворенням сполуки АВ1-е, де R^9 є воднем. Азот аміду АВ1-е, є необов'язково алкілованим, наприклад, використовували вільнорадикальне метилювання для одержання R^9 =метил, переважно, перед гідролізом естеру карбонової кислоти у відповідну 2-карбонову кислоту або активовану кислоту сполуки формули B1, що використовується на Схемі 1.

Сполуки формули B2 легко одержати з добре відомих або комерційно доступних індолів, наприклад, 5-нітро або 6-нітро-індол-1-оцтової кислоти. Сполуки формули 2 потім легко одержуються шляхом утворення амідних зв'язків між А, B2 і С використовуючи способи описані вище для зв'язу-

вання B1 з А (або А') і С

Сполуки формули B3 легко одержати з добре відомих або комерційно доступних індолів, наприклад, 5-нітро або 6-нітро-бензофуран-2-карбонової кислоти. Кислоту спочатку естерифікують, і потім нітрогрупу відновлюють до аміну, обидві з реакцій є загальновідомими к тут було описано, і амідні зв'язки між А, B3 і С для одержання сполуки формули 1b легко одержати використовуючи процеси описані тут для зв'язування B1 з А (або А') і С.

Сполуки формули С легко одержати за способами аналогічними тим що описані вище, за допомогою утворення амідного зв'язку між фенілгліциновим аналогом амінокислоти, наприклад,



і аміном формули HNR^6R^7 , де R^6 є Н або захищеною групою, такою як трет-бутоксикарбоніл ("BOC"). Різні втілення процесів одержання сполуки формули С були описані вище. А ілюстративні приклади приведені далі.

Один з прикладів способу одержання сполуки формули С, де, наприклад, R^7 є бензилом і R^6 є метилом, включає об'єднання комерційно доступного (S)-N-трет-бутоксикарбоніл-2-фенілгліцину, гідрату 1-гідроксибензотриазолу і N,N'-дициклогексилкарбодііміду в дихлорметані, і після змішування, повільне додавання при перемішуванні N-метилбензиламіну в дихлорметан, і все це при 0-5°C. Одержану суспензію залишають нагріватись до кімнатної температури протягом ночі після чого фільтрують і тверді речовини промивають дихлорметаном. Об'єднаний фільтрат переважно піддають наступному промиванню водним розчином слабкої основи і потім водним розчином слабкої кислоти і в кінці кінців промивають водою одержуючи дихлорметановий розчин фенілгліцинаміду, де аміногрупа фенілгліцину (дивіться Таблицю 1, NHR^5 С) є т-бутоксикарбонілзахищений. Після очищення, фенілгліцинаміду піддають зняттю захисту, наприклад, шляхом додавання концентрованої хлорводневої кислоти, і висаджують моногідрат кристалічної форми продукту шляхом додавання трет-бутилметилового етеру і затравки, з наступним промиванням трет-бутилметилмовим етером і висушуванням одержаного продукту С з високою оптично чистотою ніж його N-захищений прекурсор. Переважна тверда форма продукту С характеризується даними ДРП (рентгенограмою), що показані в Таблиці 12, як описано нижче.

В Таблиці 12 приведені значення 2-тета для штучної рентгенограми проміжної сполуки моногідрату гідрохлориду (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинаміду описаного в Прикладі 44 стадії (Д). Дані були виведені використовуючи дані одержані для рентгенівської дифракції окремого кристалу.

Кути 2-тета і відносні інтенсивності розраховували з структури окремого кристалу використовуючи модуль "Дифракція-Кристал" [ревезійний

№99,0102] Cerius2 [версія 4.2 Mat. Sci.]. Параметри зйомки були наступними:

Довжина хвилі = 1,54178Å

Фактор поляризації = 0,5

Розмір кристалу = 500×500×500Å

Лоренцова форма піку

Таблиця 12

Кут 2-Тета ($^{\circ}$)	Інтенсивність (%)	Кут 2-Тета ($^{\circ}$)	Інтенсивність (%)
5,673	100,00	25,654	9,48
11,359	8,38	25,699	2,71
12,848	23,61	25,767	5,84
13,354	8,19	25,862	2,18
13,930	8,67	26,425	2,02
14,091	3,57	26,665	3,22
15,374	3,21	26,894	2,36
15,750	3,88	27,054	4,25
16,668	16,53	27,556	7,66
17,501	5,36	27,983	2,97
17,691	6,87	28,071	7,04
17,790	5,31	28,547	5,53
18,073	2,47	28,763	3,60
18,886	2,17	28,771	3,31
19,361	42,54	29,351	10,87
19,363	26,18	29,578	5,76
19,575	3,55	29,983	8,44
19,633	2,40	30,830	8,48
19,922	3,34	31,115	9,03
20,103	15,17	31,746	4,06
20,216	2,38	31,807	3,79
21,352	5,08	32,401	2,28
21,417	6,47	32,540	3,47
22,022	5,00	33,326	2,08
22,750	14,75	33,802	2,28
22,817	6,19	36,240	3,98
22,832	2,63	37,491	2,71
23,948	6,50	38,312	2,03
23,954	5,24	38,360	4,67
24,322	2,66	39,406	2,45
24,399	3,20	39,752	3,11
24,471	5,84	40,510	2,81
24,681	2,98	43,483	2,17
24,761	21,22		

В іншому прикладі способу одержання сполуки формули С, де R^6 є метилом і R^7 є бензилом, (RS)-N-трет-бутоксикарбоніл-2-фенілгліцин, комерційно доступний або такий що одержується з (RS)-2-фенілгліцину, використовуючи спосіб добре відомий в цій галузі, об'єднують з гідратом 1-гідроксибензотриазолу, комерційно доступним N-метилбензиламіном і гідрохлорид N-[3-(диметиламіно)пропіл-N'-етилкарбодііміду в дихлорметані і одержану суміш перемішують протягом приблизно 24 години. Одержану суміш піддають обробці водою аналогічно до того як описано вище, одержуючи трет-бутил (RS)-2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетилкарбамат, який можна обробити трифтороцтовою кислотою і триетилсиланом в дихлорметані, з наступною обробкою водою з одер-

жанням

(RS)-N-бензил-N-метил-2-

фенілгліцинамід.

Сіль фенілгліцинамиду можна одержати, наприклад, шляхом обробки амід, наприклад, ((RS)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід), ди(о-толуоїл)-L-винною кислотою в придатному розчиннику з утворенням ди(о-толуоїл)-L-тарtratної солі. Тарtratні солі фенілгліцинамідів можна розкласти одержавши амід, який може бути очищений як його гідрохлоридна сіль.

В ще одному іншому втіленні способу одержання сполуки формули С, комерційно доступний (RS)-DL-2-фенілгліцин перетворюють у (RS)-4-феніл-1,3-оксазолідин-2,5-діон використовуючи способи добре відомі в цій галузі, які є аналогічними описаним вище прикладам, потім об'єднують з комерційно доступним N-метилбензиламіном. Одержану суміш потім піддають обробці водою одержуючи фенілгліцинамід, який можна очистити як його гідрохлоридну сіль, як описано вище.

В іншому втіленні, рацемічну сполуку формули С можна оділити за допомогою селективного осадження одного з енантімерів у вигляді його солі з оптично збагаченою хіральною кислотою, де багато таких прикладів відомо з літератури, з придатних розчинників, наприклад, метанолу і етанолу. Такі оптично збагачені хіральні кислоти можуть бути або природніми, або синтетичними. Осаджені солі можуть бути гідратами або сольватами. Руйнування цих солей вивільнює вільні аміни формули С, які можуть бути очищені як є або як придатні солі використовуючи придатні розчинники.

У переважному втіленні, (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід (10,0г) обробляли ди(о-толуоїл)-L-винною кислотою (15,2г) в метанолі (167мл) при 20°C. Сіль, що випала у осад, фільтрували і промивали метанолом, потім сушили одержуючи (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід ди(о-толуоїл)-L-тарtrat (11,73г, 46,6%) з 92,7% d.e. (хоральна ВЕРХ). Цей матеріал (1,00г) ресуспендували в гарячому метанолі (8,8мл) одержуючи (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід ди(о-толуоїл)-L-тарtrat з 99% d.e. (0,79г, 79% вихід) після фільтрування, промивання і висушування. Тарtratні солі одержані способом описаним вище можна розкласти одержавши вільний амін формули С, тобто (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід, який може бути очищений за допомогою утворення солі з нехіральною кислотою в присутності прийнятних розчинників, наприклад, осадження гідрохлориду (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід з сумішеш пропан-2-ол і трет-бутилметиловий етер, як описано.

В іншому втіленні, рацемічну сполуку формули С можна розділити за допомогою селективної перекристалізації з придатного розчинника, якщо її сіль з оптично збагаченою хіральною кислотою, наприклад (RS)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід ди(о-толуоїл)-L-тарtrat, одержаною як описано вище, дає діастереомерно збагачену сіль, наприклад (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід ди(о-толуоїл)-L-тарtrat. Розкладання цих солей вивільнює оптичнозбагачені вільні аміни формули С, які можна переважно виділити і використати у вигляді гідрохлоридної солі, наприклад, гідрохлорид (S)-N-бензил-N-метил-2-

фенілгліцинамід, як описано.

В іншому втіленні, коли оптично збагачені сполуки С є переважними, небажаний енантіомер сполуки С можна рециклізувати за допомогою рацемізації. В більш переважному втіленні, для рацемізації використовують маткові розчини з розділенб описаних в попередніх втіленнях, шляхом (а) необов'язково, заміни природи розчинника і (б) кип'ятіння в присутності каталітичної кількості карбонільної сполуки, наприклад 2-хлорбензальдегіду, таким чином виділяючи другу порцію діастереомерно збагачених солей, що містять бажаний енантіомер сполуки С, наприклад, (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід ди(о-толуол)-L-тарtrat з 92% d.e. з приблизно 50% виходом з розчинених речовин в початкових етанольних маткових розчинах. В навіть більш переважному втіленні, рацемізацію, що каналізується, проводять при придатній температурі і концентрації *in situ* під час розділення в придатному розчиннику, перед виділенням першої порції продукту; це "динамічне розділення" дозволяє одержати першу порцію, що є значно більшою за 50%, що одержується з використанням традиційних способів розділення солей. Динамічне розділення добре відоме в цій галузі, але придатні умови є зазвичай високосубстрато залежними.

В ще одному іншому втіленні способу одержання оптично збагаченої сполуки формули С, комерційно доступний гомотральний (S)-L-2-фенілгліцин перетворюють у (S)-4-феніл-1,3-оксазолідин-2,5-дион використовуючи способи добре відомі в цій галузі, який можуть бути об'єднаний з комерційно доступним N-метилбензиламіном. Одержану суміш потім піддають обробці водою, одержуючи фенілгліцинамід, наприклад, (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід, з 43% e.e. з виходом 49%, який можна очистити як його гідро хлорид, як описано, або ди(о-толуол)-L-тартратну сіль.

Біологічні дослідження

Селективність декретування аро В/інгібування МТР визначали наступним чином.

Інгібування абсорбції жирів

В тестах використовували здорових самиць мишей CF1 (Charles River) вагою 18-20 грам. Мишей розбивали на групи по 10 тварин в стандартні клітки і залишали для акліматизації на один тиждень до тестування. Мишей годували протягом ночі в окремій процедурній кімнаті перед тестуванням. Кожна група містила по 5 мишей.

Тестовану сполуку переважно одержували як порошок в скляній колбі. Розчин для введення (0,10мл/25г ваги тіла) вводили за допомогою орального зонду і він містив емульсію Miglyol 812 (20%), Cremaphor (5%), вода (75%). Спочатку до тестованої сполуки додавали прийнятний об'єм Miglyol і колбу затрушували протягом приблизно 1 хвилини. Потім, додавали прийнятний об'єм Cremaphor і колбу знову струшували як перед цим. Додавали прийнятний об'єм води і емульсію, що утворилась, після струшування і недовго сонікували.

Рідку дієту для хом'ячка (Bioserve F0739) (об'єм дози 0,5мл/25г ваги тіла) одержували шляхом додавання (для кожних 10мл необхідно) 2,5

грам порошку рідкої дієти, 10мл води і 5мікрокурі гліцерин-3Н-триолеату (Amersham TRA191) до лабораторного блендери. Суміш знову перемішували із високою швидкістю протягом приблизно 1 хвилини. Рідку дієту зберігали при 4°C до використання.

Звичайну пробірку зважували (Falcon 15мл поліпропіленова конічна). Додавали три мілілітри 2,5N KOH до кожної пробірки.

Після годування протягом ночі, кожній миші вводили (дивіться приведений вище об'єм) тестовану сполуку негайно після рідкої їжі. В кожне дослідження включали позитивну (відомий інгібітор активності МТР) і негативну контрольні групи (розчинник). Однією сцинтиляційною пробіркою симулювали дозу для кожної з 30 мишей для визначення активності початкового болюсу.

Через дві години після введення дози мишей умертвляли шляхом інгаляції діоксиду вуглецю, брюшину розкривали і тонку кишку видаляли і поміщали в конічну пробірку з KOH. Кожну пробірку потім зважували.

Пробірки, що містили кишки потім поміщали у 75°C водяну баню на 1,5-2 години. Після омилення, пробірки струшували і 200мкл сапонату поміщали в 20мл рідини сцинтиляційної пробірки. Зразки знебарвлювали (протягом 30 хвилин) шляхом додавання 200мкл 30% (ваг/ваг пероксиду водню). Кожний зразок нейтралізували додаючи 200мкл 3N HCl. Додавали десять мілілітрів рідкої сцинтиляційної рідини Ready SafeO (Beckman) і зразки аналізували на сцинтиляційній системі Beckman Coulter LS 6500.

Розрахунки проводили наступним чином:

Вага сапонату = вага пробірки (KOH+кишки)- вага пустої пробірки

Фракція сапонату = 0,22/вага сапонату (густина сапонату = 1,1г/мл; тому вага аліквоти є еквівалентною 0,22г)

Загальна DPM повної кишки = DPM зразка/фракція сапонату

Початковий болюс DPM розраховували шляхом усереднення кількостей з сцинтиляційними пробірками симулювання дози.

Фракцію болюсу виділяли з кишки (відсоток відновлення) = загальна кількість DPM/болюс.

Відсоток виділення для кожної групи, що тестується = усереднювали відсоток виділення для кожної миші.

Інтерпретація результатів:

Для порівняння ефективності сполук, що тестуються, розраховували ED₂₅ для інтестинальної абсорбції жирів. (Середній) відсоток виділення тригліцериду (відсоток не адсорбованого і що залишився в кишці) контрольної групи з розчинником коригували до 0%, і (середній) відсоток виділення сполуки контрольної групи коригували до 100%. Ті ж самі розрахунки використовували для відсотку відновлення значення, що одержується для тестованої сполуки і одержували підкоригований відсоток виділення (% виділення тестованого зразка-% виділення контрольна група з розчинником/(% виділення позитивна контрольна група-% виділення контрольної групи з розчинником)). Потім розраховували ED₂₅ шляхом будування графіку концентрації сполуки до коригованого відсотку виділення.

Зниження рівня тригліцеридів у сироватці
Здорових самок мишей CF1 (Charles River), що важать 18-20 грамів, використовували як тесові об'єкти. Мишей розподіляли на 10 груп, яких поміщали у стандартні клітки та акліматизовували протягом одного тижня перед дослідженням. Мишей витримували на голодній дієті протягом ночі перед окремою процедурою перед тестуванням. Кожна група обробки типово складалася з 10 мишей.

Тестову сполуку бажано забезпечували як порошок у скляній пробірці. Дозувальний розчин (0,250мл/25г ваги тіла), що вводили перорально, складався з емульсії Мігліюлу 812 (40), Кремафору (10%), води (50%). Прийнятний об'єм Мігліюлу спочатку додавали до тестової сполуки, та вміст пробірки перемішували протягом приблизно 1 хвилини. Потім додавали прийнятний об'єм Кремафору, та вміст пробірки знову перемішували, як описано раніше. Потім додавали прийнятний об'єм води та формували емульсію шляхом перемішування та піддавали дії ультразвуку протягом нетривалого періоду часу.

Після періоду голодування протягом ночі кожній миші вводили дозу (див. об'єми, наведені вище) тестової сполуки. Через 1 годину після введення дози кожну мишу забивали шляхом інгаляції двоокисом вуглецю та збирали кров для кількісного визначення тригліцеридів.

Значення рівня сироваткових тригліцеридів кількісно оцінювали при використанні аналізу кінцевої точки (Wako Triglyceride E набір #432-4021) на читувачі для планшетів Spectra Max з програмним забезпеченням Softmax Pro. Усі зразки тестували у двох повторностях.

Для порівняння значень тригліцеридів, розраховували відсоток зміни порівняно з контролем. Середнє значення тригліцериду тесстованої сполуки віднімають від середнього значення тригліцериду групи розчинника, помножують на 100 і потім віднімають від 100%. Потім розраховують значення ED₂₅ шляхом будівництва графіку концентрація сполуки до відсоток зміни контролю.

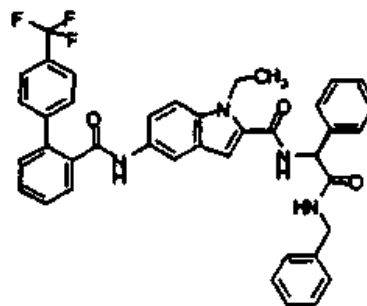
Відносне значення ED₂₅ зниження тригліцериду і ED₂₅ інгібування інтестинальної абсорбції жирів використовували як засіб для порівняння селективності сполук, що тестуються.

Коли ВЕРХ використовується в приготуваннях і прикладах нижче, зазвичай використовуються наступні умови, якщо не вказане інше: використовувалась колонка Phenomenex Lunam™ C-8 (3,0×250мм), і колонку елюювали використовуючи градієнт 90% А 10% В до 100% В протягом 45 хвилин, де розчинник А був 0,1% мурашиної кислотою у воді і розчинник В був ацетонітрилом. Колонку промивали на системі Agilent 1100MSD.

Приклади

Приклад 1

(S)-1-Етил-5-[(4'-трифторметилбifenіл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти {2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}амід:



(а) 1-Етил-5-нітро-1H-індол-2-карбонової кислоти етиловий естер.

5-Нітро-1H-індол-2-карбонової кислоти етиловий естер (5г, 21,3ммоль) розчиняли в ДМФА (50мл). Реакційну суміш охолоджували до 0°C. До згаданого вище розчину порціями протягом 10 хвилин додавали гідрид натрію (1,02, 25,5ммоль, 60% і мінеральному маслі). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До згаданого вище розчину додавали етилідодид (6,5г, 42ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали етанол (30мл) і суміш виливали у холодну воду (800мл). Неочищений продукт збирали фільтруванням і використовували безпосередньо на наступній стадії без подальшого очищення (5г).

(б) 5-Аміно-1-етил-1H-індол-2-карбонової кислоти етиловий естер.

1-Етил-5-нітро-1H-індол-2-карбонової кислоти етиловий естер (5г, 19,1ммоль) стадії (а) розчиняли в EtOH/н-PrOH (100мл, 1/1). До згаданого вище розчину додавали гідроксид паладію (1,14г) і форміат амонію (3,92г, 62,2ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і каталізатор відфільтровували через Целіт. Розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в дихлорметані (300мл) і промивали NaHCO₃ (150мл × 2). Органічний шар збирали, сушили (Na₂SO₄) і випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії одержуючи бажаний продукт (4г, 90%).

(в) 1-Етил-5-[(4'-трифторметилбifenіл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти етил естер.

4'-Трифторметилбifenіл-2-карбонову кислоту (5,04г, 18,95ммоль) і 1-етил-5-нітро-1H-індол-2-карбонової кислоти етиловий естер (4,00г, 17,23ммоль) розчиняли в DCM (100мл). До згаданої вище суміші додавали DIEA (8г, 61,8ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, до згаданого вище розчину однією порцією додавали PyBroP (9,63г, 20,67ммоль). Реакційну суміш перемішували ще 3 години. Осад відфільтровували і промивали холодним DCM одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,5г, 54,4%).

(г) 1-Етил-5-[(4'-трифторметилбifenіл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонова кислота.

1-Етил-5-[(4'-трифторметилбifenіл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти етиловий естер (4,5г, 9,37ммоль) додавали до MeOH/H₂O(110мл, 10/1). До згаданої суміші додавали моногідрат гідроксиду літію (1,5г, 35,7ммоль).

Одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли в H_2O (500мл). Розчин підкислювали 6N HCl до pH 2. Тверду речовину збирали фільтруванням і сушили у вакуумі (4,0г, 94,5%).

(д) (S)- (Бензилкарбамоїлфенілметил)карбаминової кислоти трет-бутиловий естер.

(S)-трет-Бутоксикарбоніламінофенілоцтову кислоту (1,00г, 4ммоль) розчиняли в DCM (15мл). До згаданої вище суміші додавали бензиламін (0,428г, 4ммоль) і DIEA (0,65г, 5ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом декількох хвилин. До згаданого вище розчину однією порцією додавали $PyBrOP$ (2,10г, 4,5ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розводили DCM (150мл) і промивали $NaHCO_3$ (50мл \times 2, нас). Органічний шар збирали і сушили (Na_2SO_4) і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографія одержуючи бажаний продукт (0,85г, 62%).

(е) (3)-2-Аміно-N-бензил-2-феніл-ацетаміду гідрохлорид.

(S)- (Бензилкарбамоїлфенілметил)карбаминової кислоти трет-бутиловий естер (0,85г, 2,50ммоль) розчиняли в HCl/діоксан (10мл, 4,0M). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Ле-

Леткі речовини видаляли при пониженому тиску одержуючи бажаний продукт з кількісним виходом.

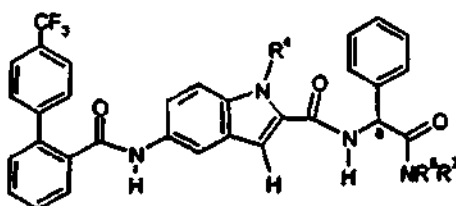
(е) (S)-1-Етил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти [2-(бензиламіно)-2-оксо-1-фенілетил]амід

1-Етил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонову кислоту (0,05г, 0,11ммоль) і (S)-2-Аміно-N-бензил-2-фенілацетаміду гідрохлорид (0,031г, 0,11ммоль) об'єднували в DCM (3мл) і до згаданої вище суміші додавали DIEA (1,1мл). До згаданої вище суміші однією порцією додавали $PyBrOP$ (0,077г, 0,17ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі. Неочищену суміш очищали за допомогою ВЕРХ одержуючи бажаний продукт (52,7мг). ВЕРХ час утримання 16,892хв; моль. Ваг. (розр.) 674,7; МС (знайдено) 675,2.

Приклади 2-24 одержували аналогічно приведеному вище прикладу. В кожному з Прикладів 2-24, група А містить (4'-трифторметил)-біфеніл-2-карбоніл приєднаний до 5-аміногрупи В1.

В Прикладах 6, 11 і 16, R^6 і R^7 разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють вказану гетероциклічну групу. Бензилювання азоту індолу в Прикладі 14 проводили аналогічно Прикладу 1, стадія (а). Всі необхідні аміни HNR^6R^7 одержували з комерційних джерел або легко одержати використовуючи способи добре відомі в цій галузі.

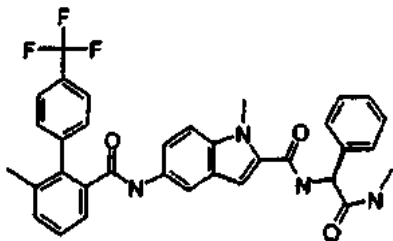
Таблиця 2



Приклад	R^4	R^6	R^7	Мол. Ваг (розр)	МС	ВЕРХ(хв)
2	Метил	H	4-Метоксибензил	690,729	691,2	15,98
3	Пропіл	Метил	Бензил	702,783	703,2	20,797
4	Пропіл	H	Бутил	654,739	655,2	18,478
5	пропіл	Метил	Бутил	668,766	669,2	21,237
6	Пропіл		Морфолін-4-іл	668,722	669,2	16,102
7	H	Етил	Етил	612,658	613,2	15,158
8	Етил	H	Ізопропілметил	640,712	641,2	17,318
9	Етил	Метил	Бензил	688,756	689,2	19,712
10	Етил	Метил	Пропіл	640,712	641,2	18,505
11	Етил		Піролідін-1-іл	638,696	639,2	16,558
12	H	H	Пропіл	598,63	599,2	13,357
13	H	H	Циклопропілметил	610,642	611,2	13,741
14	Бензил	H	Ізопропілметил	702,783	703,2	19,25
15	Пропіл	H	Бензил	688,756	689,2	24,897
16	H		Піролідін-1-іл	610,642	611,2	13,337
17	H	Метил	Піридин-3-ілметил	661,69	662,2	5,671
18	Метил	Метил	Піридин-3-ілметил	675,717	676,2	7,099
19	Бензил	Метил	Піридин-3-ілметил	751,816	752,2	16,229
20	Етил	H	3-метилбензил	688,756	689,2	18,511
21	Бензил	H	3-метилбензил	750,828	751,2	20,242
22	Бензил	H	2-фенілпроп-2-іл	764,855	765,2	21,217
23	Бензил	H	4-метилбензил	750,828	751,2	20,209
24	Метил	H	4-фторбензил	678,693	679,2	16,585

Приклад 25

1-Метил-5-[(6-метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1Н-індол-2-карбонової кислоти(2-метиламіно-2-оксо-1-фенілетил)амід:



(а) 6-Метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер одержували згідно з методами добре відомими з літератури (дивіться, наприклад, WO 00/05201).

(б) 6-Метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонова кислота.

6-Метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти метиловий естер (3,5г, 11,90ммоль) розчиняли в MeOH/H₂O (60мл, 5/1). до згаданого вище розчину додавали моногідрат гідроксиду літію (0,75г, 17,8ммоль). Одержану суміш кип'ятили із

зворотнім холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли в H₂O (150мл). Розчин підкислювали HCl (6N) до pH приблизно 2. Тверду речовину збирали фільтруванням і сушили у вакуумі (2,5г, 75%). МС: 280,2. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 2,01 (с, 3H), 7,40 (м, 3H), 7,49 (д, 1H, J=7,3Гц), 7,65 (д, 1H, J=7,3Гц), 7,75 (д, 2H, 8,3Гц).

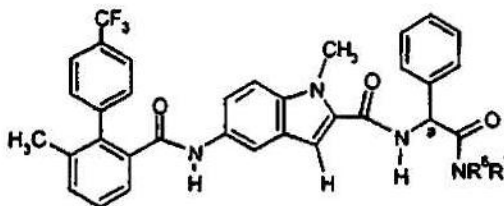
(в) 1-Метил-5-[(6-метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1Н-індол-2-карбонової кислоти етиловий естер одержували аналогічно Прикладу 1, стадія (в).

(г) 1-Метил-5-[(6-метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1Н-індол-2-карбонову кислоту одержували аналогічно Прикладу 1, стадія (г).

(д) 1-Метил-5-[(6-метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1Н-індол-2-карбонової кислоти (2-метиламіно-2-оксо-1-фенілетил)амід одержували аналогічно Прикладу 1, стадія (е).

Сполуки з Таблиці 3 одержували аналогічно Прикладу 25. В Прикладах 28 і 29, R⁶ і R⁷ разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють вказану гетероциклічну групу.

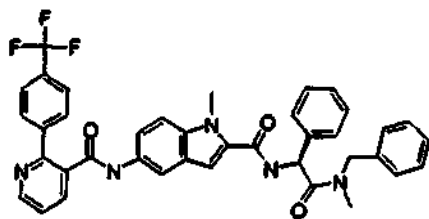
Таблиця 3



Приклад	R ⁴	R ⁶	R ⁷	Мол. Вага (розр)	МС	ВЕРХ (хв)
26	Метил	Метил	Бензил	688,756	689,9	19,563
27	Метил	Н	Циклопропілметил	638,696	639,8	16,245
28	Метил		Морфолін-1-іл	654,695	655,7	14,74
29	Метил		Піролідін-1-іл	638,696	639,4	16,269
30	Метил	Н	Пропіл	626,685	627,8	15,959
31	Метил	Метил	піридин-3-ілметил	689,744	690,7	7,821
32	Метил	Н	4-метокси-бензил	704,756	705,9	16,961
33	Метил	Н	4-карбонової кислоти метил естер	732,766	733,9	16,564
34	Метил	Н	пропен-3-іл	624,6689	625,8	15,356
35	Метил	Н	Метил	598,63	599,3	13,269

Приклад 36

1-Метил-5-[[2-(4-трифторметил-феніл)-піридин-3-карбоніл]аміно]-1Н-індол-2-карбонової кислоти {2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил)амід



(а) 2-(4-Трифторметил-феніл)нікотинової ки-

слоти метиловий естер одержували аналогічно літературі (WO 00/05201).

(б) 2-(4-Трифторметил-феніл)нікотинову кислоту одержували аналогічно 6-Метил-4'-трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти як описано в Прикладі 25.

(в) 1-Метил-5-[[2-(4-трифторметилфеніл)піридин-3-карбоніл]аміно]-1Н-індол-2-карбонової кислоти етиловий естер одержували аналогічно Прикладу 1, стадія (в).

(г) 1-Метил-5-[[2-(4-трифторметил-феніл)-піридин-3-карбоніл]аміно]-1Н-індол-2-карбонову кислоту одержували аналогічно Прикладу 1, стадія (г).

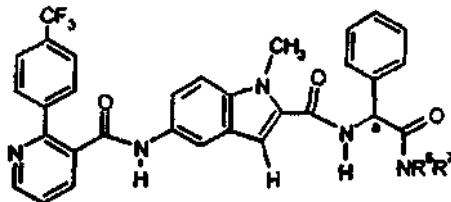
(д) 1-Метил-5-[[2-(4-трифторметил-феніл)-піридин-3-карбоніл]аміно]-1Н-індол-2-карбонової

кислоти {2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}амід одержували аналогічно Прикладу 1, стадія (є).

Сполуки з Таблиці 4 одержували аналогічно

Прикладу 36. В Прикладах 40 і 41, R⁶ і R⁷ разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють вказану гетероциклічну групу.

Таблиця 4



Приклад	R ⁴	R ⁶	R ⁷	Мол. Вага (розр)	МС	ВЕРХ(хв)
37	Метил	Етил	Етил			
38	Метил	Н	Циклопропілметил	625,65	626,8	11,50
39	Метил	Н	Бензил	661,69	662,8	12,95
40	Метил		Морфолін-4-іл	641,65	642,5	9,72
41	Метил		Піролідін-1-іл	625,65	626,5	11,44
42	Метил	Метил	Піридин-3-іл	676,70	677,5	3,72
43	Метил	Н	4-карбонової кислоти метил естер	719,73	720,8	12,10

Приклад 44

Коли ВЕРХ використовується на стадіях (в), (г), (д) і (є) цього прикладу нижче, якщо не вказано інше, використовувати умови були наступними: використовувалась колонка Jones Genesis C-18 300 4μ (150мм, №FM15960E), і колонку елювали використовуючи градієнт 95% А 5% В до 10% А 90% В протягом 12 хвилин, де розчинник А був 0,1% трифторсоцевою кислотою у воді і розчинник В був 0,1% трифтороцевою кислотою в ацетонітрилі, з швидкістю потоку 1,5мл/хв. Колонку використовували в системі Hewlett Packard 1100.

(S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксамід

(а) Етил 1-метил-5-нітро-1Н-індол-2-карбоксилат одержували шляхом метилування етил 5-нітро-1Н-індол-2-карбоксилату використовуючи методику добре відомі з літератури [дивіться, наприклад, E.F.V. Scriven et al., J.C.S., P.T.1, (1979) p.53-59]. Наприклад, метилування можна провести використовуючи будь-які сумісні комбінації електрофільних метилуючих агентів, тобто, H₃C-LG, де LG є групою, що відходить, і основу, наприклад, використовуючи диметилсульфат, метилйодид (Приклад 45, стадія (а)) або метилтозилат, з основами, такими як гідрид натрію, t-бутоксид калію або карбонат калію. Переважно, метилтозилат і карбонат калію використовують наступним чином:

До суміші, що кипить, комерційноодержаного етил 5-нітро-1Н-індол-2-карбоксилату (420г) і карбонату калію (272,6г) в ацетонітрилі (3360мл) додавали розчин метил п-толуолсульфонату (367,3г) в ацетонітрилі (630мл), і одержану суміш кип'ятили протягом 18 годин. Суміш охолоджували до 20°C протягом 3 годин і протягом 3 годин додавали воду (4200мл). Продукт гранулювали, фільтрували, промивали 50/50 сумішшю демінералізованої води і ацетонітрилу (630мл), демінералізованою водою (420мл) і потім етанолом (420мл), і сушили, одержуючи етил 1-метил-5-нітро-1Н-індол-2-

карбоксилат (436,1г, 96%).

(б) Етил 5-аміно-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилат.

Альтернатива А. До суміші етил 1-метил-5-нітро-1Н-індол-2-карбоксилату (420г), з стадії (а) або комерційних джерел і 10% паладію на вугіллі (50% ваг) (42г) в етанолі (4200мл) додавали розчин формиату амонію (541,5г) в демінералізованій воді (840мл) при 25-35°C протягом 3 годин. Суміш перемішували протягом 18 годин при 20°C і потім фільтрували, промивали тверду речовину етанолом (2100мл). Об'єднані фільтрати і промивання концентрували до 840мл у вакуумі приблизно при 20°C. Одержану суспензію гранулювали при 5°C, фільтрували, промивали холодним етанолом (420мл) і сушили одержуючи етил 5-аміно-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилат (316,5г, 86%).

Переважає альтернатива В. Суміш етил 1-метил-5-нітро-1Н-індол-2-карбоксилату (150,0г), з стадії (а) або комерційних джерел, і 10% паладію на вугіллі (50% ваг) (15,0г) в етилацетаті (1800мл) гідрували при 3 бар при 30°C протягом 8 годин. Суміш фільтрували і тверді речовини промивали етилацетатом (300мл). Об'єднаний фільтрат і промивання частково азеотропічно сушили при кип'ятінні із зворотнім холодильником і потім концентрували до 800мл одержуючи розчин етил 5-аміно-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилату в етилацетаті.

Солі з кислотами етил 5-аміно-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилату також легко одержати використовуючи способи добре відомі з літератури. Наприклад, гідрохлоридну сіль легко одержати шляхом обробки розчину етилацетату аміну з хлорводневою кислотою в пропан-2-олі.

(в) Етил 1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксилат

Альтернатива А. 4'-(Трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбонову кислоту (133г), комерційно доступний, тіонілхлорид (89г) і каталітичну кількість N,N-диметилбензаміду (2,3г) об'єднували в толуолі (665мл) при 55-60°C на 2 години і суміш

нагрівали при 80°C протягом 1 години. Надлишок реагенту видаляли за допомогою атмосферної перегонки з толуолом (видаляли 600мл дистиляту), одержуючи розчин 4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбонілхлориду, який об'єднували з етил 5-аміно-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилатом (109г) з попередньої стадії, етилацетатом (4660мл) і N,N-діізопропілетиламіном (131мл) при 18-29°C. Одержану суспензію охолоджували, фільтрували і неочищений твердий продукт промивали пропан-2-олом (330мл). Неочищений продукт двічі ресуспендували в 70/30 суміші демінералізована вода і пропан-2-ол (2×1500мл), і твердо речовину фільтрували, промивали пропан-2-олом (400мл) і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку, етил 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксилат (167г, 71,8%).

Переважає альтернатива В. Розчин комерційно доступної 4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбонової кислоти (150,0г) в толуолі (975мл) і ацетонітрилі (1275мл) додавали до розчину тіонілхлориду (100,4г) і N-метилпіролідону (3,7г) в толуолі (750мл) при кип'ятінні. Одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 18г, потім ацетонітрил і надлишок тіонілхлориду відганяли зменшуючи об'єм до 900мл. Додвали ще толуол (2250мл) і потім повторно концентрували одержуючи розчин проміжного хлориду кислоти (4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбонілхлорид) (900мл). Цей розчин розводили з етилацетатом (2620мл) і додавали N,N-діізопропілетиламін (109,5г). Етилацетатний розчин етил 5-аміно-1-метил-1Н-індол-2-карбоксилату (1,07моль еквівалентів), з стадії (б), (об'єм розчину 800мл) додавали двома порціями при 20-25°C, затравляючи продуктом (етил 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксилат) між додаваннями порцій. Неочищений продукт гранулювали протягом ночі потім виділяли фільтруванням і промивали пропан-2-олом (450мл). Неочищений продукт двічі ресуспендували в 75/25 суміші демінералізованої вода і пропан-2-олу (2×180мл), і твердо речовину фільтрували, промивали пропан-2-олом (450мл) і сушили, одержуючи продукт (етил 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксилат) (196г, 74,5%). моль ваг. (розр) 466,46, МС: 467,1 (МН⁺). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,31 (т, 3Н, J=7,2Гц), 3,97 (с, 3Н), 4,30 (к, 2Н, J=7,2Гц), 7,12 (с, 1Н), 7,34 (д, 1Н), 7,46-7,74 (комплекс, 9Н), 7,93 (с, 1Н), 10,22 (с, 1Н); ВЕРХ час утримання 11,10 хвилин.

(г) Альтернатива А. Гідрат натрієвої солі 1-Метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбонової кислоти.

Етил 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксилат (46,7г) з попередньої стадії і водний гідроксид натрію (8,0г в 140мл) об'єднували в етанолі (280мл) і кип'ятили протягом 1 години. Нозчин охолоджували, гранулювали протягом ночі і одержану суспензію фільтрували. Твердий продукт промивали сумішшю етанол-вода і сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку, гідрат натрієвої солі 1-Метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбонової кислоти

(36,3г, 79% як є). Молекулярна вага безводної кислоти (розр) 438,41, МС: 439,2 (МН⁺), 437,0 (М). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 4,00 (с, 3Н), 6,55 (с, 1Н), 7,12-7,75 (комплекс, 11Н), 10,04 (с, 1Н); ВЕРХ час утримання 9,30 хвилин.

Альтернатива В. Гемігідрат 1-Метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбонової кислоти.

Гідрат натрієвої солі 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбонової кислоти (0,62г) з попередньої альтернативи і водневу хлорводневу кислоту (2 молярна) об'єднували в етанолі (13мл) і воді (1,3мл) і кип'ятили. Суміш охолоджували, гранулювали протягом ночі, охолоджували льодом і одержану суспензію фільтрували. Твердий продукт сушили, одержуючи вказану в заголовку сполуку, гідрат 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбонової кислоти (0,5г, 83%, що містив 2ваг.% води). Молекулярна вага безводної (розр) 438,41, МС: 439,35 (МН⁺), 437,20 (М). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): 63,97 (с, 3Н), 7,13 (с, 1Н), 7,30-7,75 (комплекс, 10Н), 7,92 (с, 1Н), 10,21 (с, 1Н); ВЕРХ час утримання 9,29 хвилин.

Переважає альтернатива С. 2,6 гідрат калієвої солі 1-Метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбонової кислоти.

Розчин гідроксиду калію (54,1г) у воді (600мл) додавали протягом 15 хвилин до суспензії етил - метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксилату (300г), з попередньої стадії, в пропан-2-олі (4500мл) при 60°C і одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом години. Розчин затравлювали 1-калієвою сіллю метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбонової кислоти і суміш гранулювали при 60-70°C протягом двох годин. Суміш повільно охолоджували до 0-5°C і калієву сіль збирали фільтруванням, промивали охолодженою 90/10 сумішшю пропан-2-олу і демінералізованої води (загальний об'єм 510мл). Твердий продукт сушили одержуючи 2,6 гідрат калієвої солі 1-Метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбонової кислоти (287,4г, 85% підкориговано для води вміст якої 9,1% вагових). Молекулярна вага безводної кислоти (розр) 438,41, МС: 439,3 (МН⁺), 437,3 (М). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 3,99 (с, 3Н), 6,53 (с, 1Н), 7,12-7,76 (комплекс, 11Н), 10,05 (широкий), ВЕРХ час утримання 9,30 хвилин. Переважну тверду форму продукту характеризували за допомогою пДРП (порошкові дифракції рентгенівських променів), що показана на Фіг.7.

(д) Моногідрат Гідрохлориду (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинаміду

(S)-N-трет-бутоксикарбоніл-2-фенілгліцин (250г) і гідрат 1-гідроксибензотриазолу (136,2г) і N,N'-дициклогексилкарбодіімід (205,1г) об'єднували в дихлорметані (3000мл) при 0-5°C і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Повільно додавали розчин N-метилбензиламіну (128,1мл) в дихлорметані (835мл) пітримуючи температуру 0-5°C. Одержану суспензію залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ночі, після чого фільтрували і промивали твердий продукт дихло-

рметаном (500мл). Об'єднаний фільтрат двічі промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію (2×1500мл), двічі промивали 50% насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (2×1500мл), один раз промивали 2,5% водним розчином лимонної кислоти (1500мл) і один раз промивали демінералізованою водою (1500мл), одержуючи дихлорметановий розчин трет-бутил (S)-2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетилкарбамату. Аналізували за допомогою хіральної ВЕРХ, що показала присутність після проведення цієї стадії 2% небажаного енантіомеру (трет-бутил (R)-2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетилкарбамат).

Розчинник заміняли на пропан-2-ол (2400мл) шляхом перегонки при 20-25°C і розчин охолоджували до 0-5°C і підтримували цю температуру при додаванні концентрованої хлорводневої кислоти (1000мл). Одержаний розчин залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ночі до утворення надлишку біпродукту і воду видаляли перегонкою з додатковою кількістю пропан-2-олу (8000мл), одержуючи концентрований розчин продукту при 50-60°C. Продукт осаджували додаючи трет-бутилметиловий етер (1875мл) підтримуючи температуру 50-60°C і вносили затравку. Одержану суспензію охолоджували до 20°C і тверду речовину фільтрували, промивали трет-бутилметиловим етером (500мл) і сушили, одержуючи продукт моногідрат гідрохлориду (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамиду (190,8г, 62% підкориговано для води вміст якої 6,35% вагових). Аналіз за допомогою хіральної СЕ показав присутність 0,2% небажаного енантіомеру на цій стадії (моногідрат гідрохлориду (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамиду). Молекулярна вага безводного аміну (розр) 254,33, МС: 255,4 (МН⁺). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): основний/неосновний ротомери δ 3,298 (с, 3Н), 4,46/4,55 (m=2×дд, 2Н), 5,55/5,57 (2×с, 1Н), 6,93-7,57(комплекс, 10Н), 8,70 (с широкий, 3Н), ВЕРХ час утримання 5,87 хвилин.

Переважну тверду форму продукту характеризували за допомогою даних ДРП (рентгенограма) показаних на Фіг.6.

(е) (S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксамід

Натрієву сіль (трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбонової кислоти (16,0г), з стадії (г) альтернативи А, метансульфонову кислоту (2,24мл), гідрат 1-гідроксибензотриазолу (5,32г) і гідрохлорид N-[3-(диметиламіно)пропіл-N-етилкарбодіаміду (8,66г) об'єднували в дихлорметані (384мл) при 0-5°C і суміш перемішували протягом 1 години. Додавали триетиламін (4,78мл) після чого повільно додавали суспензію гідрохлориду (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамиду (11,1г), з стадії (д), в дихлорметані (48мл) підтримуючи температуру 0-5°C. Одержану суспензію залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ночі. Додвали ще порцію триетиламіну (2,4мл) при 0°C. Через приблизно 2 години, суміш двічі промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію (2×200мл), один раз промивали 0,5М водним розчином хлорводневої кислоти (200мл) і один раз промивали деміне-

ралізованою водою (200мл) доводячи рН до 6 водним розчином гідрокарбонату натрію, одержуючи дихлорметановий розчин (S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксаміду.

Використовували дихлорметановий розчин вказаної в заголовку сполуки, розчинник заміняли на пропан-2-ол (32мл) шляхом перегонки, нагрітий розчин розводили трет-бутилметиловим етером (170мл), охолоджували і вносили затравку. Продукт збирали трьома порціями (77%). Їх об'єднували з їх маточними розчинами в дихлорметані (75мл) одержуючи розчин. Розчинник знову заміняли на пропан-2-ол (32мл) за допомогою перегонки, нагрітий розчин розводили трет-бутилметиловим етером (160мл), охолоджували до кімнатної температури, концентрували до половини об'єма і гранулювали протягом ночі. Одержану суспензію фільтрували і залишок промивали 1:1 сумішшю пропан-2-олу і трет-бутилметилового етеру і сушили у вакуумі, одержуючи (S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксамід у Формі А (16,3г, 69,5%). МС: 675,1 (МН⁺). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): основний/неосновний ротомери δ 2,89/2,78 (с, 3Н), 3,94/3,90 (с, 3Н), 4,57 (m=2×дд, 2Н), 6,07/6,13 (д, 1Н, J=7,4/7,4Гц), 7,11-7,76 (комплекс, 21Н), 7,86 (с, 1Н), 8,79/8,84 (д, 1Н, J=7,4/7,7Гц), 10,20 (с, 1Н). Молекулярна вага (розр) 674,73; МС 675,2. ВЕРХ час утримання 17,948 хвилин використовуючи стандартні умови приведені вище в Прикладі 1.

Переважну тверду форму продукту, Форма А, характеризували за допомогою діаграми пДРП (порошкова дифрактограма), що показана на Фіг.1 і ДСК (диференціальна скануюча калориметрія), крива якої показана на Фіг.2.

Альтернативно і переважно, вказану в заголовку сполуку одержували наступним чином: Розчин метансульфонової кислоти (34,0г) в дихлорметані (85мл) додавали до суміші гідрату калієвої солі 1-метил-5-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбонової кислоти (170г), з стадії (г) альтернатива С, і гідрату 1-гідроксибензотриазолу (54,6г) в дихлорметані (3400мл) при 0°C. Потім протягом 30 хвилин додавали гідрохлорид N-[3-(диметиламіно)пропіл-N-етилкарбодіаміду (88,4г) в дихлорметані (680мл) і одержану суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Потім протягом 10 хвилин додавали триетиламін (53,9г) в дихлорметані (170мл) і потім розчин гідрату гідрохлориду (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамиду (120,6г), з стадії (д), в дихлорметані (680мл) і одержану суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин після чого залишали нагріватись до 20°C протягом 16 години. Суміш двічі промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію (2×2040мл), один раз промивали 0,25М водним розчином хлорводневої кислоти (2040мл) і один раз промивали демінералізованою водою (2040мл). Одержаний розчин продукту концентрували до 595мл при пониженому тиску і концентрат об'єднували з кислотної іонообмінною смолою (240г) в пропан-2-олі (595 л). Суміш перемішували протягом 2 годин після чого фільтрували, проми-

вали тверду речовину 50/50 сумішшю пропан-2-олу і дихлорметану (170мл) і концентрували до об'єму 595мл. Розчин розводили пропан-2-олом (510мл) і потім повторно концентрували до об'єму 595мл після чого розводили трет-бутилметилловим етером (1700мл). Одержаний розчин охолоджували до 20°C і вносили затравку і суміш перемішували протягом 18 години після чого концентрували до об'єму 920мл при пониженому тиску. Після гранулювання при 20°C протягом ще 48 годин суспензію фільтрували і промивали холодним пропан-2-олом (340мл). Твердий продукт сушили, одержуючи

(S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1H-індол-2-карбоксамід у Формі А (192г, 80%). ВЕРХ час утримання 11,50 хвилин використовуючи умови специфічні для цього прикладу (приведені вище).

Альтернативну тверду Форму В вказаної в заголовку сполуки одержували наступним чином: Вказану в заголовку сполуку (150,7г), одержували за допомогою будь-якого з описаних способів, розчиняли в ацетонітрилі (350мл) і фільтрували, вказану в заголовку сполуку (30,8г) додавали як затравку і одержану суміш розводили діізопропіловим етером (3300мл) і гранулювали при 20-25°C протягом 48 години. Тверду речовину фільтрували, промивали діізопропіловим етером і сушили одержуючи продукт у Формі В (163,5г, 90%). Форму В характеризували за допомогою пДРП (порошкова рентгенограма), крива якої показана на Фіг.3.

Альтернативно тверду Форму G вказаної в заголовку сполуки одержували наступним чином: Вказану в заголовку сполуку (13,5г), одержували за допомогою будь-якого з описаних способів, розчиняли в етанолі (100мл) при підвищеній температурі і одержаний розчин залишали охолоджуватись і гранулювали при 20-25°C протягом 48 години. Потім додавали етанол (150мл) і одержану суміш гранулювали при 20-25°C протягом ще 48 годин. Частиину цієї суміші фільтрували і тверду речовину промивали етанолом після чого розділяли на дві частини. Одну частину твердої речовини сушили при кімнатній температурі і тиску одержуючи продукт у Формі G (1,1 г). Форму G характеризували за допомогою пДРП (порошкова рентгенограма), крива якої показана на Фіг.4.

Альтернативну тверду Форму F вказаної в заголовку сполуки одержували наступним чином: Вказану в заголовку сполуку (13,5г), одержували за допомогою будь-якого з описаних способів, розчиняли в етанолі (100мл) при підвищеній температурі і одержаний розчин залишали охолоджуватись і гранулювали при 20-25°C протягом 48 години. Частиину цієї суміші фільтрували і тверду речовину промивали етанолом після чого розділяли на дві частини. Одну частину твердої речовини сушили у вакуумі при 50°C. одержуючи продукт у Формі F (1,2г). Форму F характеризували за допомогою пДРП (порошкова рентгенограма), крива якої показана на Фіг.5.

Альтернативну тверду Форму F вказаної в заголовку сполуки також можна одержати наступним чином: Вказану в заголовку сполуку у Формі G (1,214г), одержували за допомогою будь-якого з

описаних способів, сушили у вакуумі при 50°C одержуючи продукт у Формі F (1,195г). Форму F характеризували за допомогою пДРП (порошкова рентгенограма), крива якої показана на Фіг.5.

Приклад 45

Сполуки формули 1, де R³ є галогеном, переважно хлором, одержували наступним чином:

(а) 1N-метил-5-нітроіндол-2-карбонової кислоти етиловий естер.

До розчину 5-нітроіндол-2-карбонової кислоти етилового естеру (30,45г, 130ммоль) в ДМФА (200мл) декількома порціями додавали 60% NaH (6,4г, 160ммоль) і суміш перемішували у атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цього розчину повільно додавали метилйодид (15,56мл, 250ммоль) і перемішування продовжували протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили 0,5N HCl розчином (400мл) і екстрагували 2:1 розчином EtOAc/бензол (600мл). Органічний шар промивали водою (500мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (500мл), сушили над MgSO₄ і потім концентрували у вакуумі одержуючи 26,7г вказаної в заголовку сполуки.

(б) 3-Хлор-1N-метил-5-нітроіндол-2-карбонової кислоти етиловий естер.

Продукт стадії (а) (24,8г, 100ммоль) розчиняли в ТГФ (500мл) і потім додавали N-хлорсукцинімід (20г, 150ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері азоту протягом 60 годин. Реакційний розчин концентрували у вакуумі і залишок переносили у EtOAc (750мл). Органічний шар промивали 0,5N NaOH розчином (4×750мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (750мл), сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою перекристалізації з етанолу одержуючи 13г вказаної в заголовку сполуки.

(в) 3-Хлор-1N-метил-5-аміно-індол-2-карбонової кислоти етиловий естер.

До одержаної суміші гідрату гідрозину (10,8мл, 222ммоль) і Ni Ренея (6г) в MeOH (200мл) повільно додавали продукт стадії (б) (12,6г), і кип'ятили протягом 6 години. Після охолодження до кімнатної температури, Ni Ренея видаляли фільтруванням через Целіт і розчинник видаляли у вакуумі одержуючи неочищений продукт. Залишок розчиняли в толуолі (100мл) і концентрували у вакуумі. Залишок знову розчиняли в толуолі (100мл), і концентрували у вакуумі, залишок суспендували в діетиловому етері і продукт збирали фільтруванням одержуючи 11,3г вказаної в заголовку сполуки.

(г) 3-Хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1H-індол-2-карбонової кислоти етиловий естер

4'-Трифторметил-2-біфенілкарбонову кислоту перетворювали у відповідний хлорид кислоти обробляючи оксалілхлоридом в метиленхлориді в присутності каталітичної кількості ДМФА. До розчину хлориду кислоти (10,8г, 38ммоль) і піридину (3,27мл, 40ммоль) в метиленхлориді (200мл) додавали продукт стадії (в) (10,1г, 40ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційний розчин розводили до 600мл CH₂Cl₂, промивали 0,1N розчином HCl (2×500мл) і насиченим водним розчи-

ном хлориду натрію (500мл), і потім сушили (MgSO_4). Розчинник випарювали у вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою перекристалізації з EtOAc/ізооктан одержуючи 13,8г вказаної в заголовку сполуки.

(д) 3-Хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифеніл-2-карбоніл)аміно]-1Н-індол-2-карбонова кислота

Продукт стадії (г) можна гідролізувати наступним чином: сполуку (5,51г) розчиняли в ТГФ (120мл) і метанолі (40мл). При перемішуванні додавали LiOH (1,32г) і воду (40мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали 1N розчин HCl (60мл) і водний шар екстрагували EtOAc (250мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (200мл) і сушили (MgSO_4). Розчинник випарювали у вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою перекристалізації з 1:1 EtOAc/етер одержуючи 4,4г вказаної в заголовку сполуки.

(е) 3-Хлор-1-метил-5-[метил-(4'-трифторметилбифеніл-2-карбоніл)аміно]-1Н-індол-2-карбонова кислота

Як альтернатива стадії (д), продукт стадії (г), в якій R^9 є воднем, необов'язково, може бути алкілований за способом добре відомим в цій галузі. Наприклад, для одержання сполуки, в якій R^9 =метил, продукт стадії (г) обробляли Me_2SO_4 в присутності KOH, K_2CO_3 і Bu_4NHSO_4 в придатному розчиннику, такому як толуол, при нагріванні до 70°C і перемішуванні протягом приблизно 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розвели 1N HCl і перемішували протягом 10хв і потім додавали EtOAc (100мл), і органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили (MgSO_4) і розчинник видаляли у вакуумі одержуючи продукт, в якому R^9 є метилом, з наступним очищенням, на-

приклад, за допомогою перекристалізації з 1:2 EtOAc/ізооктан.

Одержаний індоловий естер можна потім гідролізувати як на стадії (д), наприклад, наступним чином: сполуку розчиняли в 3:1 ТГФ:метанол, потім при перемішуванні додавали LiOH у вода і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали 1N розчин HCl, і водний шар екстрагували EtOAc (приблизно 2 об'єми). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили (MgSO_4). Розчинник випарювали у вакуумі одержуючи неочищений продукт, який можна очистити за допомогою перекристалізації з 1:1 EtOAc/етер одержавши індолкарбонову кислоту формули АВ1.

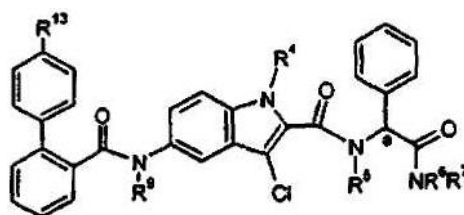
Продукти стадій (д) і (е), тобто, сполуки формули АВ1. можуть бути сконденсовані через амідний зв'язок з сполукою формули С за допомогою способів, які добре відомі в цій галузі, приклад яких описаний нижче на стадії (е)

(е) 3-Хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбифеніл-2-карбоніл)аміно]-1Н-індол-2-карбонової кислоти [2-(ізопропіламіно)-2-оксо-1-фенілетил]амід

Продукт з стадії (д) (292,5мг, 0,619ммоль), гідрохлоридну сіль (S)-N-ізопропіл-2-фенілгліцинамід (182,1мг, 0,797ммоль), PyBroP (415,8мг, 0,865ммоль) суспендували в безводному CH_2Cl_2 (6мл), з наступним додаванням DIEA (0,36мл, 2,07ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5г. Продукт очищали за допомогою флеш хроматографія використовуючи 30:70 гексан:EtOAc одержуючи 345,5мг вказаної в заголовку сполуки.

Приклади 46-65 одержували аналогічно Прикладу 45 вище, і Приклади 65b-f одержували аналогічно Прикладу 65a нижче.

Таблиця 5

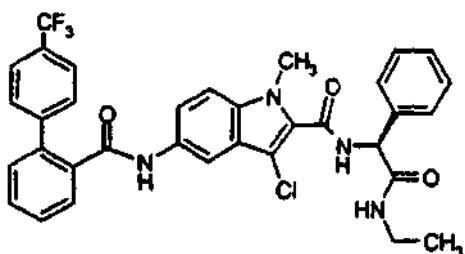


Приклад	R^4	R^5	R^6	R^7	R^9	R^{13}	Мол. Вага (розр)	МС (знайдено)	ВЕРХ (хв)
46	Метил	H	Метил	Бензил	H	Трифторметил	709,17	709,2	20,185
47	Метил	H	H	Пропін-3-іл	H	Трифторметил	643,07	643,2	15,244
48	Метил	H	H	Ізопропіл	H	Трифторметил	647,10	647,2	16,567
49	Метил	H	Метил	Пірид-3-ил	H	Трифторметил	710,16	710,2	8,513
50	Метил	H	H	Пропіл	H	Трифторметил	647,10	647,2	16,67
51	Метил	H	Етил	Бензил	H	Трифторметил	723,20	723,2	21,392
52	Метил	H	Метил	3-хлор-бензил	H	Трифторметил	743,61	744,2	20,578
53	Метил	H	Метил	Бензил	Метил	Трифторметил	723,20	723,2	21,202
54	Метил	H	H	Етил	Метил	Трифторметил	647,10	647,2	15,615
55	Метил	H	H	Ізопропіл	Метил	Трифторметил	661,1	661,2	17,161
56	Метил	H	Метил	Пірид-3-ил	Метил	Трифторметил	724,18	724,2	9,154
57	H	H	Метил	Бензил	H	Трифторметил	695,14	695,2	19,131
58	Етил	H	Метил	Бензил	H	Трифторметил	723,20	723,2	21,172

59	Етил	Н	Н	4-метокси-бензил	Н	Трифторметил	739,20	739,2	18,345
60	Метил	Метил	Метил	Бензил	Н	Трифторметил	709,22	709,2	8,966
61	Метокси-метил	Н	Метил	Бензил	Н	Трифторметил	739,20	739,2	19,677
62	Метил	Н	Н	Пропіл	Н	Н	579,10	579,2	14,388
63	Метил	Н	Н	Ізопропіл	Н	Н	579,10	579,2	14,327
64	Метил	Н	Метил	Пірид-2-ил	Н	Н	642,16	642,2	11,303
65	Метил	Н	Метил	Пірид-3-ил	Н	Н	642,16	642,2	6,322
65b	Метил	Н	Метил	Етил	Н	Трифторметил	633,12	633,2	4,318
65c	Метил	Н	Н	4-метил-бензил	Н	Трифторметил	695,19	695,2	11,147
65d	Метил	Н	Н	Пропіл	Н	Трифторметил	633,12	633,2	6,923
65e	Метил	Н	Етил	Етил	Н	Трифторметил	647,15	647,2	5,071
65f	Метил	Н	Н	Метил	Н	Трифторметил	605,06	605,2	5,433

Приклад 65a

3-Хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1Н-індол-2-карбонової кислоти [2-(етиламіно)-2-оксо-1-фенілетил]амід



(a)

3-Хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1Н-індол-2-карбонову кислоту (3,41г, 6,6ммоль), гідрохлоридну сіль N,O-диметилгідроксиаміну (0,938г, 9,4ммоль) і PyBrOP (4,50г, 9,4ммоль) суспендували в CH₂Cl₂ (60мл), з наступним додаванням діізопропілетиламіну і одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом декількох годин. Реакційний розчин концентрували до приблизно 25мл і потім безпосередньо використовували для флеш хроматографії використовуючи 30:70 EtOAc/гексан одержуючи 2,86г вказаної в заголовку сполуки.

(б) 4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбонової кислоти (3-хлор-2-форміл-1-метил-1Н-індол-5-іл)амід:

До розчину продукту з стадії (а) (1,56г, 3,02ммоль) в ТГФ (25мл) при -78°C. додавали DIBAL в ТГФ (1,0М, 12мл) і реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 6г. Реакційну суміш розводили NaHSO₄ (0,25М, 86мл) і EtOAc (115мл) і водний шар екстрагували EtOAc (2×100мл). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі до об'єму приблизно 30мл. Продукт

очищали за допомогою флеш хроматографія використовуючи 1:1 EtOAc/гексан одержуючи 0,706г вказаної в заголовку сполуки.

(в)

3-Хлор-1-метил-5-[(4'-трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-1Н-індол-2-карбонової кислоти [2-(етиламіно)-2-оксо-1-фенілетил]амід

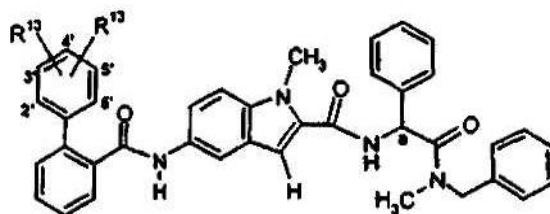
Продукт з стадії (б) (407,5мг, 0,892ммоль), гідрохлоридну сіль (S)-N-етил-2-фенілгліцинаміду (316,3мг, 1,47ммоль) і оцтову кислоту (10 крапель) суспендували в CH₂Cl₂ (25мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20хв і додавали NaB(OAc)₃H (2,1ек) і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 5,5г. Потім додавали насичений розчин NaHCO₃ (8мл) і CHCl₃ (12мл) і органічний шар промивали водою (6мл) і потім концентрували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш хроматографія використовуючи 30:70 гексан:EtOAc одержуючи 441,4мг вказаної в заголовку сполуки.

Приклади 66-85

Використовуючи сполуку формули В1С, заміщені біфенільні "А" групи приконденсовували за допомогою амідного зв'язку з утворенням сполуки, що показана в Таблиці 6 згідно з наступною методикою:

Готовий розчин, що містить сполуку В1С (20,4мг, 0,0478ммоль), EDC (19,6мг, 0,102ммоль) і DMAP (2,47мг, 0,020ммоль) в CH₂Cl₂ (0,8мл) додавали до 1,8мл реакційної колби, що містить кислоту (1,2ек), і одержану суміш збовтували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали 0,5мл N,N-диметилетилендіаміну і реакційну суміш збовтували протягом 18г. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи CH₂Cl₂/EtOAc. Вихід в інтервалі від приблизно 70% до приблизно 95%.

Таблиця 6



Приклад	R ¹³	Інший R ¹³ (якщо присутній)	Мол. Ваг.
66	3'-фтор	5'-фтор	642,712
67	2'-фтор	4'-фтор	642,712
68	3'-трифторметил	5'-трифторметил	742,728
69	4'-хлор	-	641,176
70	3'-метил	-	620,758
71	3'-крабонова кислота	-	650,741
72	3'-хлор	4'-фтор	659,166
73	4'-метокси	-	652,822
74	3'-аміно	-	621,746
75	3'-метокси	-	636,757
76	3'-карбоксиметил	-	648,768
77	3'-карбамоїлметил	-	663,783
78	4'-етеніл	-	632,769
79	2'-метокси	4'-метокси	666,7841
80	4'-гідроксиметил	-	636,757
81	2'-метокси	5'-хлор	671,202
82	4'-ціано	-	631,741
83	4-трет-бутил	-	662,839
84	3-метокси	4'-метокси	666,7841
85	3'-фтор	4'-фтор	642,712

Приклад 86

(S)-5-(2-Бутокси-бензоїламіно)-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти {2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}амід

(а) 5-(2-Ацетоксибензоїламіно)-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти етиловий естер

До розчину 5-аміно-1-метил-індол-2-карбонової кислоти етилового естеру (12,86г, 58,92мМ) і діізопропілетиламіну (20,5мл, 117,84мМ) в CH₂Cl₂ при 0°C додавали розчин ацетилсаліцилоїлхлориду в CH₂Cl₂ протягом 30 хвилин. Після завершення додавання охолоджувальну баню видаляли і суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 2 годин. Суміш перенесли у воронку для розділення і розчин промивали 1N HCl (150мл) і водним NaHCO₃. Органічну фракцію сушили над MgSO₄ і фільтрували. Розчинник видаляли при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку.

(б) 5-(2-Гідрокси-бензоїламіно)-1-метил-1H-індол-2-карбонова кислота

Продукт стадії (а) (2,0г, 5,26мМ) розчиняли в ТГФ (30мл), метанолі (10мл) і воді (10мл). Суміш обробляли гідроксидом літію (882мг, 21,04мМ) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрували до 15мл і рН доводили до приблизно 3,0 використовуючи 1N HCl. Суміш екстрагували 3 рази етилацетатом (25мл). Етилацетатні фракції об'єднували, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку.

(в) (S)-5-(2-Гідрокси-бензоїламіно)-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти {2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}амід

Продукт стадії (б) (1,36г, 4,38мМ), RuBrOP (2,45г, 5,26мМ) і (S)-N-бензил-N-метил-2-фенілгліцинамід (1,91г, 6,57мМ) поміщали в 50мл круглодонну колбу. Додавали ДМФА (20мл) і суміш охолоджували до 0°C і обробляли діізопропілетиламіном (3мл, 17,52мМ). Після завершення додавання охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16г. Суміш розводили етилацетатом (120мл) і суміш промивали 1N HCl (20мл), водою (20мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (20мл). Етилацетат сушили MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 5% діетиловий етер в CH₂Cl₂.

(г) (S)-5-(2-Бутокси-бензоїламіно)-1-метил-1H-індол-2-карбонової кислоти {2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}амід

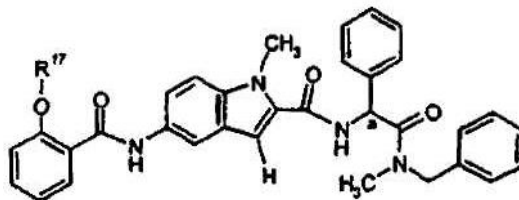
До розчину продукту стадії (в) (120мг, 0,22мМ), трифенілфосфіну (68мг, 0,26мМ), і спирту (0,29мМ) в ТГФ (2мл) при 0°C додавали DEAD (41мкл, 0,26мМ). Охолоджувальну баню видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 години. Суміш концентрували до приблизно 200мкл і використовували в препаративній ТШХ на платівці (силікагель 60 F254, 1,0мм, 20см×20см). Платівку елюювали 5% діетиловим етером в CH₂Cl. Полосу відповідного продукту

зскрібали з платівки. Продукт вимивали з силікагелю етилацетатом. Етилацетат концентрували одержуючи вказаний в заголовку продукт. Мол.

вага (розр), 602,74; МС, 603; ВЕРХ, 19,7 хвилин.

Приклади 87-98 показані в Таблиці 7 одержували аналогічно Приклад 86.

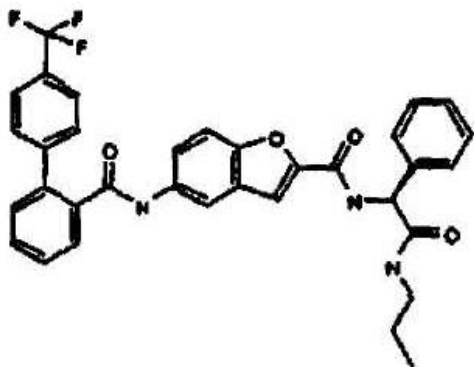
Таблиця 7



Приклад	R ¹⁷	Мол. вага (розр)	МС	ВЕРХ (хв)
87	2-пропіл	588,71	589	18,0
88	4-трифторметилбутил	656,71	657	18,0
89	2-метилпропіл	602,74	603	19,7
90	2-метилбутил	616,77	617	21,1
91	2-етилбутил	630,79	631	22,3
92	аліл	586,7	587	17,1
93	Циклопентил	614,75	615	20,0
94	Метилциклогексил	642,8	643	22,7
95	Метилциклопропіл	600,72	601	18,5
96	2-феноксиетил	666,78	667	18,8
97	2-токсоиетил	618,74	619	16,7
98	H	546,63	547	15,3

Приклад 99

5-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-бензофуран-2-карбонової кислоти [2-оксо-1-феніл-2-(пропіламіно)етил]амід



(а) 5-нітробензофуран-2-карбонової кислоти метиловий естер.

5-Нітробензофуран-2-карбонову кислоту (10г) розчиняли в метанолі (200мл) і хлороформі (100мл) і суміш охолоджували до 0°C. При перемішуванні барботують HCl до насичення розчину. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і утворювався білий осад. Осад збирали фільтруванням одержуючи 9,5г вказаної в заголовку сполуки.

(б) 5-амінобензофуран-2-карбонової кислоти метиловий естер.

Продукт з стадії (а) (6,9г) розчиняли в ТГФ (200мл) і потім додавали 10% Pd/C (1г) і одержану реакційну суміш гідрували при тиску водню 50псі протягом 2 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням через Целіт і розчинник видаляли у вакуумі одержуючи 5,9г вказаної в заголовку сполуки.

(в) 5-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]-бензофуран-2-карбонової кислоти метиловий естер

4'-Трифторметил-2-біфенілкарбонову кислоту (9,14г) розчиняли в CH₂Cl₂ і потім додавали оксалілхлорид (4,49мл). При перемішуванні додавали ДМФА (0,5мл) і перемішування продовжували протягом 1 години. Розчинник і надлишок оксалілхлориду видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в CH₂Cl₂, додавали продукт з стадії (б) (5,8г) і піридин (7,36мл). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в EtOAc (500мл), промивали насиченим розчином NaHCO₃ (2×50мл), водою (50мл), 1N розчином HCl (2×50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл). Після висушування над MgSO₄, розчинник видаляли у вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою перекристалізації з EtOAc/гексан одержуючи 8,4г вказаної в заголовку сполуки.

(г) 5-[(4'-Трифторметилбіфеніл-2-карбоніл)аміно]бензофуран-2-карбонової кислоти Продукт з стадії (в) (8,1г) розчиняли в ТГФ (100мл) і метанолі (100мл). При перемішуванні додавали LiOH (2г) у воді (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційний розчин концентрували у вакуумі, підкислювали додаючи 1N розчин HCl. Продукт екстрагували етером (2×300мл) і об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (2×50мл) і потім сушили над MgSO₄. Органічний шар потім концентрували у вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою перекристалізації з етер/гексан одержуючи 7,1г вказаної в заголовку сполуки.

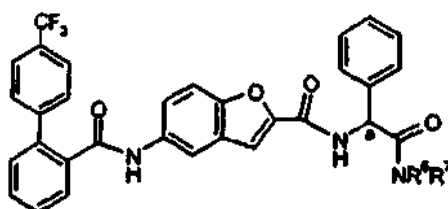
(д) 5-[(4'-Трифторметилбifenіл-2-карбоніл)аміно]-бензофуран-2-карбонової кислоти [2-оксо-1-феніл-2-(пропіламіно)етил]амід

Продукт з стадії (г) (100мг, 0,235ммоль), гідрохлоридну сіль (S)-N-пропіл-2-фенілгліцинаміду (1ек.) і PyBrop (1,1ек.) розчиняли в CH₂Cl₂ (2мл) і потім додавали діізопропілетиламін (3ек.), реакційну суміш перемішували при кімнатній темпера-

турі протягом 2 годин. Розчинник випарювали і продукт очищали за допомогою преп-ТШХ використовуючи 2:1 EtOAc/гексан як елюент, і одержували 79мг.

Приклади 100-112 одержували аналогічно Прикладу 99. В Прикладах 102, 103 і 108, R⁶ і R⁷ разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють приведену гетероциклічну групу.

Таблиця 8

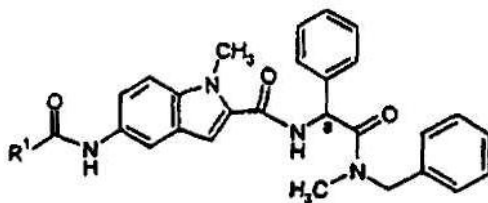


Приклад	R ⁶	R ⁷	Мол. вага (розрах.)	МС (знайдено)	ВЕРХ (хв)
100	H	Циклопропілметил	611,626	612,2	15,311
101	H	Циклопропіл	597,599	598,2	13,539
102		Піперидин-1-іл	625,653	626,2	17,696
103		Морфолін-4-іл	627,626	628,2	13,755
104	H	Циклопентил	625,653	626,2	16,677
105	H	3-фтор-бензил	665,65	666,2	16,705
106	H	2-метилбут-1-ил	627,6689	628,2	17,825
107	Метил	Метил	585,588	586,2	14,26
108		Азетидиніл	597,599	598,2	13,51
109	H	4-метоксибензил	677,686	678,2	16,075
110	H	3,4-дифторбензил	683,6409	684,2	16,955
111	H	2,3-дифторбензил	683,6409	684,2	16,961
112	H	2-фтор-4-трифторметил-бензил	733,6489	733,2	18,899

Таблиця 9 показує Приклади додаткових сполук винаходу, що одержані згідно з способами

описаними вище, зокрема, як описано для Прикладів 66-85.

Таблиця 9



Приклад	R ¹	Мол. вага (розрах.)	МС (знайдено)	ВЕРХ (хв)
113	Ізопропілметил	524,668	525,2	14,958
114	2-метоксифеніл	560,658	561,2	15,07
115	2-метил-5-хлорфеніл	579,104	579,2	16,683
116	1-гідрокси-циклопроп-1-іл	552,679	553,2	13,013
117	2-метил-4-хлорфеніл	579,104	579,2	16,651
118	(Норборн-2-іл)метил	562,718	563,2	17,288
119	Циклобутил	508,625	509,2	11,734
120	феноксиетил-метил	588,712	589,2	17,118
121	5-бромфур-2-ил	599,489	600,2	14,651
122	1-феніл-циклопент-1-ил	598,751	599,2	18,913
123	Нафт-1-ил	580,692	581,2	15,995
124	3-хлортіен-2-іл	571,102	571,2	15,847
125	Перфторетил	572,539	573,2	16,771
126	2-(пірол-1-іл)феніл	595,707	596,2	15,497
127	Ізохінолін-1-іл	581,68	582,2	16,432

Фармацевтичні композиції

Твердими пероральними формами сполук винаходу, приклади яких приведені вище, є переважно таблетки, порошки або гранули, які зазвичай містять тільки активний агент(и) або переважно в комбінації ад'ювантами/експіцієнтами для покращення характеристик перероблюваності активної речовини.

Для таблеток, активний агент складає менше ніж 50% (вагових) рецептури і переважно менше ніж 10%, наприклад, 2,5% вагових. Значну частину рецептури складають наповнювачі, розріджувачі, дезінтегратори, змащувальні агенти і необов'язково, ароматизатори. Композиція з цих інгредієнтів добре відома в цій галузі. У втіленні винаходу, переважно наповнювачі/розріджувачі складають суміш з двох або більшої кількості наступних компонентів: авіцель, маніт, лактоза (всі типи), крохмаль і дикальцій фосфат. В переважних втіленнях композицій, суміш наповнювач/розріджувач зазвичай складають менше ніж 98% (вагових) рецептури і переважно менше ніж 95%, наприклад 93,5%. У переважному втіленні, дезінтегратором є Ac-di-sol, Explotab™, крохмаль і лаурилсульфат натрію (ЛСН) - також відомий як

змочувальний агент. В більш переважному втіленні, кількість суміші наповнювач/розріджувач зазвичай становить менше ніж 10% (вагових) композиції і переважно менше ніж 5%; в особливо переважному втіленні, кількість дорівнює приблизно 3%. В особливо переважному втіленні, змащувальним агентом є стеарат магнію. В переважних втіленнях, стеарат магнію присутній в кількості менше ніж приблизно 5% рецептури і переважно менше ніж приблизно 3%, більш переважно, приблизно 1%. Переважно, змащувальні агенти складають менше ніж 60% рецептури, переважно менше ніж 40%, і найбільш переважно, від приблизно 10% до приблизно 20%. Особливо переважні втілення рецептур для сполук винаходу показані в Таблиці 10.

Приклади показні в Таблиці 10 можна виготовити за допомогою стандартних способів, наприклад, безпосереднім пресуванням або вологим гранулюванням, сухим гранулюванням або гранулюванням з розплавленням, способом затвердіння розплаву і екструзією. Ядра таблеток можуть бути моно або багатошаровими і можуть бути покриті прийнятним шаром покриття відомим в цій галузі.

Таблиця 10

Приклади рецептур таблеток для сполуки формули 1, 2,5% для всіх рецептур нижче

Наповнювачі/розріджувачі	Дезінтегратор/змочувальний агент	Ароматизатори	Змащувальний агент
Авіцель/Маніт 1:2(93,5%)	Ac-Di-Sol 3%		Стеарат магнію 1%
Маніт/Дср 2:1(93,5%)	Ac-Di-Sol 3%		Стеарат магнію 1%
Авіцель/Дср 2:1(93,5%)	Ac-Di-Sol 3%		Стеарат магнію 1%
Авіцель/Fast Flo Lactose 1:2(93,5%)	Ac-Di-Sol 3%		Стеарат магнію 1%
Авіцель/Маніт 1:2(73,5%)	Ac-Di-Sol 3%	Півні дріжджі 20%	Стеарат магнію 1%
Маніт/Дср 2:1(73,5%)	Ac-Di-Sol 3%	Півні дріжджі 20%	Стеарат магнію 1%
Авіцель/Маніт 1:2(92,5%)	Ac-Di-Sol 3% + SIs 1%		Стеарат магнію 1%
Авіцель/Маніт 1:2(72,5%)	Ac-Di-Sol 3% + SIs 1%	Півні дріжджі 20%	Стеарат магнію 1%
Авіцель:Маніт 1:2(92,5%)	Explotab 4%		Стеарат магнію 1%
Авіцель/Маніт 1:2(93,5%)	Ac-Di-Sol 3%		Стерарилфумарат натрію 1%
Авіцель/Дср 2:1(62,5)	Ac-Di-Sol 3% SIs = 1%	Екстракт дріжджів 10% Півні дріжджі 20%	Стеарат магнію 1%

Оральні рідкі форми сполук винаходу переважно є розчинами, в яких активна сполука є повністю розчиненою. У втіленні, розчин містить активний агент і фармацевтично прийнятні розчинники придатні для перорального введення. У переважному втіленні, розчинником є сполука, в якій сполуки винаходу мають добру розчинність. В більш переважному втіленні, розчин містить розчинник, що вибирають з поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю, істивних олій і систем на основі гліцерилу і гліцериду. В більш переважних втіленнях, системи на основі гліцерилу і гліцериду містять агенти, що вибирають з Captex 355 EP, Crodamol GTC/C або

Labrafac CC, триацетин, Capmul CMC, Migyols (812, 829, 840), Labrafil M1944CS, Peseol і Maisine 35-1. Точна композиція з цих агентів і комерційні джерела показані в Таблиці 11. Ці розчинники зазвичай складають основну частину рецептури, тобто, більше ніж 50% (вагових) і переважно більше ніж 80%, наприклад 95% і більш переважно більше ніж 99%. Добавки або ад'юванти також можуть бути включені з розчинниками, як агенти, що маскують смак, агентами, що покращують апетит, ароматизаторами, антиоксидантами, стабілізаторами, мекстуйїними модифікаторами, модифікаторами в'язкості або солюбілізаторами.

Таблиця 11

Торгові назви, хімічний склад і комерційні джерела деяких гліцеринових систем і систем на основі гліцериду

Торгова назва	Хімічний склад	Комерційне джерело
Triacetin	Гліцерил триацетат	Abitec
Capmul CMC	Гліцерил каприлат/капрат	Abitec
Miglyol 812	Тригліцерид капрат/сукцинат	Condea
Miglyol 829	Тригліцерид каприлат/капрат/сукцинат	Condea
Miglyol 840	Пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат	Condea
LabrafilM1944CS	Олеоїлмакрогіль-6-гліцериди	Gattefosse
Maisine 35-1	Гліцерил моноліноат	Gattefosse
Pecceol	Гліцерил моноолеат	Gattefosse
Captex 355 EP	Середньоланцюгові тригліцериди	Abitec
Crodamol GTC/C	Середньоланцюгові тригліцериди	Croda
Labrafac CC	Середньоланцюгові тригліцериди	Gattefosse

Переважний оральний розчин активної сполуки винаходу містить до 1% вагових активного інгредієнту розчиненого середньоланцюговий тригліцеридній олії Pharm. Eur. або подібних розчинниках (див. Таблицю 11).

Більш переважний розчин містить активну сполуку, (S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксамід, винаходу дивіться Приклад 44, в концентрації до 0,6мг на мл в середньоланцюговий тригліцеридній олії Pharm. Eur.

Особливо переважний розчин містить активну сполуку, (S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксамід, винаходу дивіться Приклад 44, в концентрації до 0,6мг на мл в Captex 355 EP, Crodamol GTC/C або Labrafac CC.

Навіть більш переважний розчин містить активну сполуку, (S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксамід, винаходу дивіться Приклад 44, в концентрації до 0,5мг на мл в Captex 355 EP або Crodamol GTC/C.

Переважні розчини згадані вище можуть бути одержані за способом, що включає об'єднання компонентів за допомогою механічного або ультразвукового перемішування при температурі, за таких умов, що спостерігається швидке розчинення.

Більш переважний спосіб включає об'єднання компонентів при механічному перемішуванні при

температурі до 70°C з наступним фільтруванням для гарантування чистого розчину.

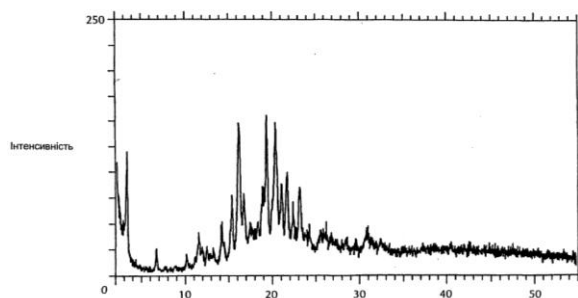
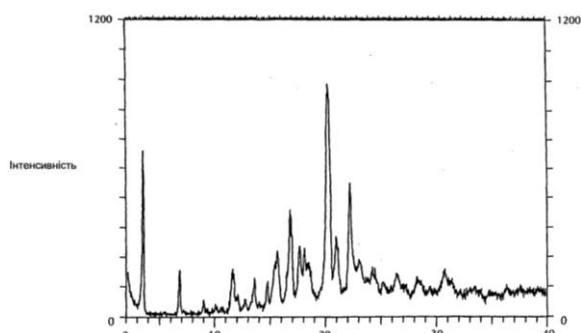
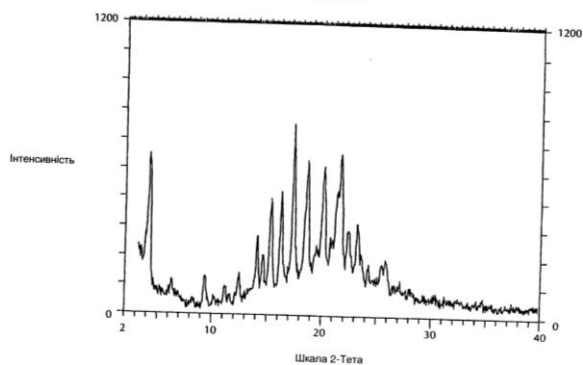
Особливо переважний спосіб включає додавання активного інгредієнту, (S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксамід, винаходу дивіться Приклад 44, при механічному перемішуванні до Captex 355 EP, Crodamol GTC/C або Labrafac CC, що був попередньо нагрітий до температури 70°C, з наступним охолодженням і фільтруванням для гарантування чистого розчину.

Навіть більш переважний спосіб включає додавання активного інгредієнту, (S)-N-{2-[бензил(метил)аміно]-2-оксо-1-фенілетил}-1-метил-5-[4'-(трифторметил)][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамідо]-1Н-індол-2-карбоксаміду, винаходу дивіться Приклад 44, при механічному перемішуванні до Captex 355 EP, Crodamol GTC/C, що був попередньо нагрітий до температури 50°C-70°C, з наступним охолодженням і фільтруванням для гарантування чистого розчину.

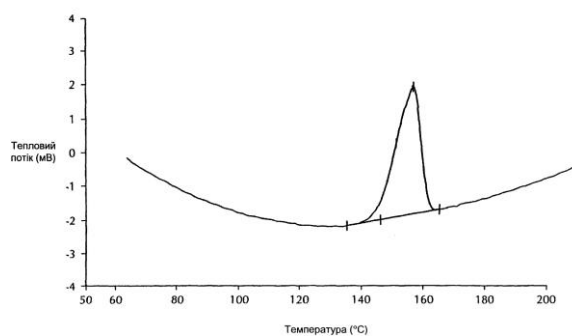
Винахід не обмежується границями описаних специфічних втілень, які призначені для ілюстрації окремих аспектів винаходу і функціонально еквівалентних способів і компонентів з межах винаходу. Насправді, різні модифікації винаходу, на додаток до тих що показні і описані тут будуть очевидні спеціалісту в цій галузі з представленого вище опису і прикладів. Такі модифікації очевидні і підпадають під межі пунктів формули винаходу.

Всі посилання приведені тут включені сюди як посилання у всій своїй повноті для всіх цілей.

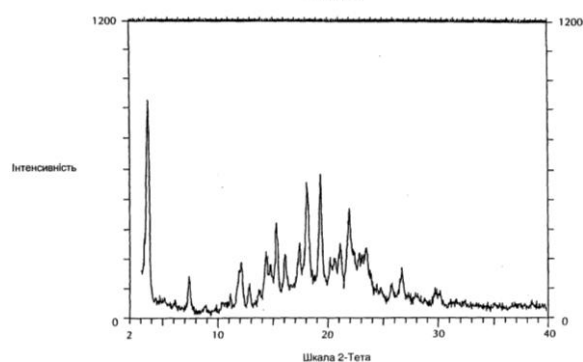
ФІГ. 1

Шкала 2-Тета
ФІГ. 3Шкала 2-Тета
ФІГ. 5

ФІГ. 2



ФІГ. 4



ФІГ. 6

